



# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y  
TECNOLÓGICAS

---

POSGRADO EN BIOCIENCIAS

## EFFECTO DEL GEN *RNF8* EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE MAMA

TESIS

Para obtener el grado de:

DOCTOR EN BIOCIENCIAS

Presenta:

IVÁN ANDURO CORONA

Hermosillo, Sonora, México

Marzo de 2012

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess



**UNIVERSIDAD DE SONORA**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y  
TECNOLÓGICAS**

**POSGRADO EN BIOCIENCIAS**

**EFECTO DEL GEN *RNF8* EN EL DESARROLLO DEL  
CÁNCER DE MAMA**

**T E S I S**

que para cubrir parcialmente los requisitos necesarios para obtener el grado de  
**DOCTOR EN BIOCIENCIAS**

presenta:

***IVÁN ANDURO CORONA***

Hermosillo, Sonora.

Marzo de 2012.

EFFECTO DEL GEN *RNF8* EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER  
DE MAMA

TESIS

que para cubrir parcialmente los requisitos necesarios para obtener el grado de DOCTOR EN  
BIOCIENCIAS

presenta:

*IVÁN ANDURO CORONA*

Hermosillo, Sonora.

Marzo de 2012.

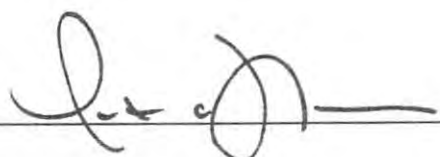
## APROBACIÓN

Los miembros del Comité designado para revisar la tesis intitulada “Efecto del gen *RNF8* en el desarrollo del cáncer de mama” presentada por Iván Anduro Corona, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Doctor en Biociencias con especialidad Biociencias Moleculares.



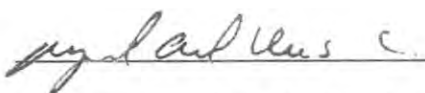
---

Dr. Luis Enrique Gutiérrez Millán  
Asesor



---

Dra. Patricia A. Thompson  
Sinodal



---

Dr. Miguel Ángel Valdés Covarrubias  
Sinodal



---

Dra. María Guadalupe Burboa Zazueta  
Sinodal



---

Dr. Gustavo Alarcón López  
Sinodal

## DEDICATORIA.

Evidentemente, el desarrollo y la conclusión de este trabajo se lograron gracias al apoyo incondicional de mi familia. Gracias a mis padres Héctor y Lupita, mis hermanos Isaúl, Iris e Idalia porque siempre han estado presentes en los momentos importantes de mi vida, apoyándome y manteniendo mis pies en la tierra, porque aun sin entender esta hermosa profesión me han colmado de confianza y me han ofrecido un lugar para volver después del trabajo.

Gracias sobre todo a mi nueva familia; Carmen, la bella acompañante de mi vida y Alondra, el hermoso fruto de esa relación. Gracias por hacerme recapacitar cuando pensé en renunciar. Gracias por brindarme el apoyo emocional que lamentablemente no es cuantificable y su influencia es inmedible, de lo contrario, aseguro, lo hubiese integrado como parte de mis sujetos y métodos y su importancia hubiese engrosado considerablemente mis resultados. Sin embargo, su trascendencia habría permanecido indiscutible.

Hija, mi historia con tu madre tiene más de once años ya, a lo largo de nuestra relación hemos realizado varios planes acerca de nuestro futuro. Como estudiantes, fijamos en nuestras mentes la idea de que las habilidades académicas de las que pudiésemos enriquecernos serían utilizadas para tratar de disminuir la carga que la gente menos afortunada lleva a cuestas. Hace poco más de cinco años empezamos a planear tu nacimiento y desde entonces te llamamos Alondra. Poco tiempo después, inicié mis estudios doctorales tratando de dar continuidad al plan familiar, por lo que me involucré en el estudio del cáncer de mama. El camino ha sido hermoso pero no siempre fácil, afortunadamente, es posible que los resultados de este trabajo abonen a los objetivos familiares. El éxito de este estudio no hubiese sido posible sin la inspiración de tu imagen en mi mente, luego tu espera y finalmente tu llegada con nosotros. Por eso desde el inicio, este proyecto estuvo siempre dedicado a ti.

¡A ustedes, todo mi amor!.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Sonora, a la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, al Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas y al Posgrado en Biociencias por hacer posible mi investigación Doctoral.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), al Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y la Fundación Avon por el apoyo brindado para la realización del “Estudio binacional de cáncer de mama *ELLA*”, parte fundamental de mis estudios de Doctorado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), a la Dirección de Movilidad, Intercambio y Cooperación Académica de la Universidad de Sonora, a la fundación Susan G. Komen for the Cure® y al Laboratorio de Control y Prevención del Cáncer (CPC) del Centro de Cáncer de Arizona (AZCC) por el apoyo económico, el entrenamiento otorgado y sobre todo, por ayudarme a desarrollar mis ideas.

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), al Grupo Fortaleza, al Centro de Patología Avanzada de Sonora, a la fundación Beatriz Beltrones A.C., por haber apoyado este estudio facilitando el reclutamiento de participantes.

A mi director de tesis el Dr. Luis Enrique Gutiérrez Millán, quien me integró al “Estudio binacional de cáncer de mama *ELLA*”, me brindó su confianza para la realización de este proyecto Doctoral, favoreciendo su desarrollo y apoyándome en su conclusión.

Al equipo de asesores la Dra. María Guadalupe Burboa Zazueta, el Dr. Miguel Ángel Valdés Covarrubias, el Dr. Gustavo Alarcón López por sus aportaciones que mejoraron esta investigación y por supuesto a la Dra. Patricia Thompson, por guiarme, entrenarme y permitirme crecer como investigador en su Laboratorio.

Al maravilloso equipo humano del Laboratorio de Control y Prevención del Cáncer por brindarme su confianza, compartir sus experiencias y habilidades y aceptarme como uno más de su “dream team”. A Manuel Snyder, Christina Preece, Carol Kepler y aunque ya no están en el Laboratorio a Po Lyn y Melissa May. A Julie Buckmeier por ser esa extraordinaria persona, por aligerar la carga emocional y escucharme en los momentos difíciles. Creo que si cada Laboratorio en el mundo tuviese una Julie Buckmeier, la ciencia sería aún más hermosa.

Gracias al grupo del estudio ELLA en Tucson, Ana Lilia, Leticia, Erika, Rachel, Dr. Martínez y Dr. Thompson, por mostrarme lo asombroso que pueden ser los estudios moleculares cuando tomas en cuenta algunos factores externos. Un agradecimiento especial a Giovanna Cruz por su amistad y soporte en la solución de dificultades epidemiológicas.

A mis compañeras de Laboratorio, Areli López, Daniela Vega y Nora Cárcamo, por compartir su tiempo, ideas y alguna que otra frustración. Realmente fue bueno convivir con ustedes ese tiempo.

A todos, mi mayor reconocimiento y gratitud.



## RESUMEN.

Las mujeres de origen mexicano tienen una mayor mortalidad y una mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo o tipo basal con características tipo-BRCA. El subtipo de cáncer de mama tipo-Basal se asocia con un elevado índice de Ki67 y una amplia inestabilidad genómica. Este aumento en el índice Ki67 sugiere proliferación celular y quizás un mayor daño en el ADN celular; los rompimientos de doble cadena son las lesiones del ADN de mayores consecuencias. Se ha demostrado que el silenciamiento por siRNA de RNF8, una E3 ubiquitina-proteína ligasa, inhibe la formación de focalización en los sitios de rompimiento del ADN de doble cadena, lo que sugiere que RNF8 es una importante reguladora del sistema de reparación del ADN. Investigamos la hipótesis de que RNF8 es un modulador de la proliferación y actúa como un nuevo regulador de las proteínas BRCA1 y 53BP1 en cánceres de mama humanos. En 57 muestras de cáncer de mama humano fijadas en formol y embebidas en parafina, tomadas de una población de mujeres mexicanas, enriquecidas de tumores mamarios tipo basal, hemos probado si muestran alteración en la expresión de *RNF8*, la proteína 1 de unión a p53 (*53BP1*), ciclina B1 (*CBI*) y *Ki67*, en comparación con la mediana de la expresión como valor de referencia. Se encontró que *RNF8* muestra una expresión diferencial a nivel de ARNm entre los cánceres mamarios humanos. El efecto combinado *RNF8* alto/*53BP1* bajo se asoció con una alta expresión de *Ki67* ( $p = 0,028$ ), lo cual es indicativo de una mayor proliferación. Por el contrario, la baja expresión de *RNF8* se asoció con una baja expresión de *Ki67* ( $p = 0,017$ ), bajo *CBI* ( $p = 0,035$ ) y fue independiente de la expresión *53BP1*. La alteración del número de copias en el tumor de mama se asoció fuertemente con el cáncer de mama triple negativo, lo cual fue observado en el locus que contiene *RNF8* y es consistente con el fenotipo BRCA deficiente de cáncer de mama humano. Diferentes grupos han establecido que RNF8 es reclutado a los sitios de ADN dañado y posteriormente, media la reparación del ADN a través de la acumulación de BRCA1 y 53BP1 en las lesiones del ADN. Recientemente, dos grupos han determinado de manera independiente en un entorno deficiente en BRCA, que la presencia de 53BP1 promueve la inestabilidad cromosómica. Además, se ha demostrado que el agotamiento 53BP1 puede restaurar las funciones de reparación del ADN. En este trabajo, se demostró la expresión

diferencial de *RNF8* y *53BP1* en una serie de cánceres de mama humano y una asociación entre los niveles de *RNF8/53BP1* y el fenotipo tumoral. Nuestros hallazgos sugieren que algunos tumores de mama presentan una vía alterada de reparación del ADN, que resulta en la activación de *RNF8* y desregulación de *53BP1*, lo cual puede contribuir a la inestabilidad genómica en los tumores más agresivos.

## ABSTRACT.

Women of Mexican descent have a higher mortality and a higher incidence of triple negative or basal-like breast cancer with BRCA like features. Basal-like breast cancer subtype is associated with an elevated Ki67 index and extensive genomic instability. This increase in the Ki67 index indicates cell proliferation and perhaps greater cell DNA damage; double strand breaks are the most consequential DNA lesions, it was shown that knockdown of RING-finger 8 (RNF8), an E3 ubiquitin-protein ligase, by siRNA inhibit focus formation at double strand breaks sites suggesting that RNF8 is an important regulator of the DNA repair system. We are investigating the hypothesis that RNF8 is a proliferation modulator and acts as a novel regulator of BRCA1 and 53BP1 proteins in human breast cancers. We tested whether 57 formalin fixed paraffin embedded human breast cancer taken from a population of Mexican women enriched for basal-like cancer show altered *RNF8*, p53 binding protein 1 (*53BP1*), cyclin B1 (*CBI*) and *Ki67* mRNA expression compared to median expression as reference value. *RNF8* was found to exhibit varied expression at mRNA level among human breast cancers. The combined effect *RNF8* high/*53BP1* low was associated with high expression of *Ki67* ( $p=0.028$ ), which is indicative for increased proliferation. Conversely, *RNF8* low expression was associated with low expression of *Ki67* ( $p = 0.017$ ), low *CBI* ( $p = 0.035$ ) and was independent of the *53BP1* expression. Copy number alteration in breast tumor was strongly associated to triple negative breast cancer, which was observed at cytoband containing *RNF8* consistent with the BRCA deficient phenotype of human breast cancer. Different groups have established that RNF8 is recruited to DNA damaged sites and subsequently mediates DNA repair by accumulation of BRCA1 and 53BP1 at DNA lesions. Recently, two groups have independently determined in a BRCA deficient environment that chromosomal instability is promoted in the presence of 53BP1. Additionally, it was shown that 53BP1 depletion can restore the DNA repair functions. In this report, we demonstrate differential expression of *RNF8* and *53BP1* in a series of human breast cancers and an association between *RNF8/53BP1* levels and the tumor phenotype. Our findings suggest that some breast tumors present an altered DNA repair pathway resulting inactivation of RNF8 and de-

regulation of 53BP1, which may contribute to the genomic instability in more aggressive tumors.

## ÍNDICE GENERAL

I.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	1
1.1	Características generales del cáncer de mama. ....	1
1.1.1	Cáncer de mama familiar. ....	3
1.1.2	Cáncer de mama esporádico.....	3
1.2	Epidemiología y factores de riesgo.....	4
1.2.1	Estadísticas mundiales y diferencias regionales .....	5
1.2.2	Estadísticas mexicanas y diferencias regionales .....	5
1.3	Tratamientos para el cáncer de mama.....	6
1.4	Clasificación del cáncer de mama.....	8
1.4.1	Histopatología .....	8
1.4.1.1	Grado del tumor.....	8
1.4.1.2	Estadio del tumor.....	9
1.4.2	Clasificación molecular.....	9
1.4.3	Marcadores Tumorales.....	10
1.4.4	Subtipos moleculares de cáncer de mama.....	12
1.5	Aberraciones cromosómicas entre los subtipos de cáncer de mama.....	13
1.6	Inestabilidad genómica.....	14
1.7	Reparación del ADN. ....	15
1.7.1	Recombinación homóloga.....	16
1.7.2	Unión de extremos no homólogos. ....	18
1.7.3	Función de RNF8 en la reparación del ADN.....	19
1.7.3.1	Interacción de RNF8 con 53BP1.....	21
1.7.3.2	Interacción de RNF8 con BRCA1.....	23
II.	JUSTIFICACIÓN.....	24
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	26
3.1	Hipótesis.....	26
3.2	Objetivo general. ....	26
3.3	Objetivos particulares.....	26
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
4.1	Participantes. ....	27
4.2	Consentimiento informado de participantes.....	27
4.3	Cuestionario de factores de riesgo y resumen del historial médico. ....	27
4.4	Colección de material biológico.....	28

4.5	Histología.....	28
4.6	Análisis inmunohistoquímicos.....	28
4.7	Análisis inmunohistoquímicos para RNF8.....	29
4.8	Determinación del subtipo molecular del cáncer de mama.....	30
4.9	Distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama entre las participantes.....	30
4.10	Aislamiento de ADN.....	30
4.11	Aislamiento de ARN.....	30
4.12	Genotipificación de <i>RNF8</i> .....	31
4.13	Análisis de la alteración en el número de copias en TNBC dependiente de <i>RNF8</i> .....	32
4.14	Análisis de expresión genética.....	32
4.15	Expresión de <i>RNF8</i> en conjunto de datos GEO.....	33
4.16	Análisis estadísticos.....	34
V.	RESULTADOS.....	35
5.1	Características epidemiológicas y clínico-patológicas de las participantes.....	35
5.2	Genotipificación de <i>RNF8</i> .....	36
5.3	Análisis del número de copias (CNA).....	36
5.4	Expresión génica.....	38
5.5	El complejo RNF8 alto/53BP1 bajo está asociado con el fenotipo tumoral de alta proliferación.....	39
5.6	El complejo RNF8 bajo/53BP1 bajo está asociado con el fenotipo tumoral de baja proliferación.....	39
5.7	Análisis de la expresión genética de <i>RNF8</i> en conjuntos de datos disponibles públicamente.....	40
5.8	Análisis de la expresión de RNF8 a nivel proteína.....	42
VI.	DISCUSIÓN.....	43
VII.	CONCLUSIONES.....	52
VIII.	RECOMENDACIONES.....	53
XI.	LITERATURA CITADA.....	54
X.	ANEXOS.....	66
10.1	ANEXO 1. Clasificación TNM de la etapa tumoral.....	66
10.2	ANEXO 2. Consentimiento informado de la participante.....	71
10.3	ANEXO 3. Cuestionario de factores de riesgo.....	77
10.5	ANEXO 5. GLOSARIO.....	119

## LISTA DE FIGURAS

FÍGURA		PÁGINA
1	Arquitectura de la mama.....	1
2	Curva de incidencia de Cáncer de Mama por edades.....	5
3	Evolución de la mortalidad por cáncer de mama en México.....	6
4	Identificación inmunohistoquímica de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama.....	10
5	Distribución de las muestras exponiendo amplificaciones (rojo) y deleciones (verde), para cada subtipo intrínseco de cáncer de mama.....	14
6	Daño al ADN, mecanismos de reparación y sus consecuencias.....	16
7	Modelo de RNF8 en la reparación del ADN.....	20
8	Modelo de la función diferencial de 53BP1 dependiente de diferentes enzimas E2.....	22
9	Modelo de la función jerárquica de ATM, H2AX, MDC1, RNF8, UBC13, CCDC98/Abraxas y RAP80 en el reclutamiento del complejo de BRCA1-BARD1 al sitio DSB.....	23
10	Expresión de <i>RNF8</i> por grado nuclear en tres conjuntos de datos analizados.....	34
11	Inestabilidad genómica dependiente de la amplificación de <i>RNF8</i> en TNBC.....	38
12	Heterogeneidad en la expresión de los genes participantes en la DDR y en los marcadores de proliferación en casos de cáncer de mama.....	39
13	Expresión de <i>RNF8</i> por grado nuclear para GSE1456.....	41
14	Expresión de <i>RNF8</i> por grado nuclear para GSE1561.....	42
15	Expresión de <i>RNF8</i> por grado nuclear para GSE3494.....	42
16	Regulación de la proliferación por <i>RNF8</i> .....	50

## LISTA DE TABLAS

TABLA		PÁGINA
1	Escala del grado tumoral.....	9
2	Características epidemiológicas de las participantes.....	35
3	Características clínico-patológicas de los carcinomas analizados.....	36
4	Análisis del número de copias del locus <i>6p21.3</i> .....	37
5	Asociaciones estadísticas entre expresión de genes y marcadores tumorales.....	39
6	Comparaciones epidemiológicas y moleculares no significativas.....	40
7	Figuras mitóticas por subtipo molecular.....	42



## I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

### 1.1 Características generales del cáncer de mama.

El cáncer de mama es una condición en la que células anormales generadas a partir de los lóbulos o conductos lácteos se dividen sin control (ver Figura 1), estas células que han acumulado alteraciones genéticas y epigenéticas pueden desarrollarla característica de invasión y migrar a otras regiones y/o tejidos a través de los nódulos linfáticos (Layde *et al.*, 1989) o torrente circulatorio (Habashy *et al.*, 2011).

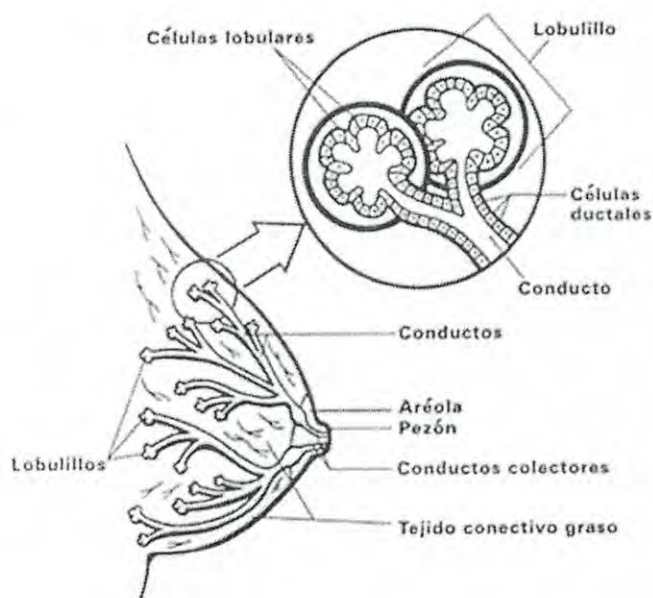


Figura 1. Arquitectura de la mama. Tomada de InfoCáncer, Sistema de Información sobre Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología, México (INCAN, 2010).

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres de los países industrializados (IARC, 2011) y se ha asociado con el estilo de vida y algunos factores epidemiológicos, principalmente los relacionados con la reproducción (Titus-Ernstoff *et al.*, 1998, Layde *et al.*, 1989). Sin embargo, mediciones recientes indican que en algunos países en desarrollo típicamente asociados con riesgo bajo o intermedio de desarrollar cáncer de mama se ha incrementado la incidencia y en muchos casos la mortalidad debida a esta enfermedad (IARC, 2011).

Esta neoplasia puede presentarse en dos formas: el cáncer de mama esporádico es el más frecuente y representa aproximadamente el 90% de los casos de esta enfermedad, en general, se caracteriza por estar relacionada con los factores epidemiológicos antes mencionados y por su independencia de factores hereditarios (Mitrunen y Hirvonen, 2003); por su parte, el cáncer de mama hereditario es considerado de peor pronóstico y representa el 5 al 10% de los casos de cáncer de mama, éste se caracteriza por presentar mutaciones en los genes *BRCA 1* y *2*, desarrollarse a edades tempranas (típicamente antes de los 50 años), así como poseer marcadores tumorales representativos del tipo basal [receptores de estrógeno negativo (ER-), receptores de progesterona negativo (PR-) y factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-)] comúnmente llamado cáncer de mama triple negativo [TNBC, siglas en inglés de “Triple Negative Breast Cancer”] (Dawood, 2010).

En E.U.A. el cáncer de mama triple negativo prevalece en aproximadamente 15% de los casos, en mujeres menores de 40 años se presenta con mayor frecuencia en mujeres afroamericanas e hispanas (Bauer et al., 2007a). En México, la prevalencia general de los casos triple negativos es del 23.1% y está asociada con la edad temprana al diagnóstico, estado pre-menopáusico, multiparidad, uso de anticonceptivos, alto grado histológico y enfermedad avanzada (Lara-Medina *et al.*, 2011). A pesar de la mayor prevalencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres hispanas comparada con la que presentan las mujeres caucásicas, se estima que la prevalencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* es menor entre las mujeres hispanas comparada con la que presentan las caucásicas (Figueroa *et al.*, 2009). Estas características permiten suponer la existencia de algún mecanismo alternativo que promueva la presencia del fenotipo tipo basal asociado con las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

La heterogeneidad en el cáncer de mama ha sido documentada abundantemente, desde su clasificación histológica que incluye a más de 20 histotipos, hasta su clasificación molecular que generalmente es representado por 4 subtipos moleculares: luminal A, luminal B, HER2+ y tipo basal/triple negativo (Russnes *et al.*, 2011, Polyak, 2011, Swanton *et al.*, 2011).

### 1.1.1 Cáncer de mama familiar.

Se han detectado algunos factores que incrementan el riesgo de presentar cáncer de mama. Por ejemplo, la historia familiar del cáncer de mama; aproximadamente el 17% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama presentan antecedentes familiares de la enfermedad, mostrando la contribución de las determinantes hereditarias en el desarrollo del tumor. Sin embargo, solo alrededor del 7% de todos los casos de cáncer de mama se deben a la mutación de alta penetrancia en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (Claus *et al.*, 1996). Tales mutaciones son transmitidas igualmente a través de linaje paterno o materno, aunque los individuos con historia familiar de cáncer de mama en su linaje paterno presentan un mayor riesgo (McCuaig *et al.*, 2011). Las mutaciones germinales en los genes *BRCA* (1 y 2) confieren un riesgo acumulado de 65% y 45%, respectivamente (Antoniou *et al.*, 2003). Las mutaciones en otros genes como *TP53*, *CHEK2*, *PTEN*, *LKB1*, *E-cadherin*, *ATM*, *CDH1*, *NBS1*, *RAD50*, *BRIP1* y *PALB2* han sido descritas como de penetrancia moderada a alta (Foulkes, 2008) y están ligadas a un mayor riesgo de cáncer de mama cuando están asociadas a la historia familiar de cáncer de mama (Byrnes *et al.*, 2008).

El gen *TP53* presenta mutaciones en aproximadamente el 50% de los tumores sólidos incluyendo el cáncer de mama (Gasco *et al.*, 2003) y esta frecuencia se incrementa en tumores asociados a mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* (de Cremoux *et al.*, 1999). La heterocigosidad de *CHEK2*\*1100delC está asociada con un incremento de 2.6 a 4.8 veces del riesgo de desarrollar cáncer de mama de inicio temprano y de tipo familiar (Weischer *et al.*, 2008). Por otro lado, en el gen *PTEN* se ha identificado un polimorfismo en el intrón 4 que puede estar asociado con una mutación de baja penetrancia para el cáncer de mama (Carroll *et al.*, 1999).

### 1.1.2 Cáncer de mama esporádico.

Aun cuando las alteraciones en el gen *BRCA* se han asociado principalmente al cáncer de mama familiar, estos cambios están involucrados también con el cáncer de mama esporádico. La reducción en la expresión del gen *BRCA1* y la baja frecuencia en su mutación han sido detectadas en este tipo de tumores (García-Patino *et al.*, 1998). Sin embargo, han sido reportados algunos estudios relacionados con la metilación en la región promotora de *BRCA1* (Catteau *et al.*, 1999) y esta metilación fue asociada con la ausencia de expresión de los receptores de estrógenos (Staff *et al.*, 2003) y progesterona (Catteau *et al.*, 1999).

## 1.2 Epidemiología y factores de riesgo.

Históricamente las mujeres blancas no hispanas han tenido mayor probabilidad de ser diagnosticadas con cáncer de mama que las mujeres de cualquier otra etnia o raza (Jemal *et al.*, 2010). Sin embargo, las mujeres hispanas/latinas ocupan la tercera posición en el índice de mortalidad, detrás de las mujeres afroamericanas y las blancas no hispanas (Altekruse *et al.*, 2010). La incidencia promedio del cáncer de mama entre las mujeres en E.E.U.U. del año 2004 al 2007 fue de 124 casos por 100,000 mujeres. Sin embargo, las tasas de incidencia varían según la raza, por ejemplo, en el mismo período las mujeres blancas presentaron la mayor incidencia (127.3 casos por 100,000 mujeres), seguidas por las mujeres afroamericanas (119.9), las asiáticas de las islas del pacífico (93.7), las hispanas (78.1) y las nativas americanas (77.9) (Altekruse *et al.*, 2010).

La incidencia de cáncer de mama incrementa rápidamente durante los años reproductivos y después se incrementa a un menor ritmo hasta aproximadamente los 55 años (Figura 2) (Altekruse *et al.*, 2010). Cada una de los grupos presenta patrones característicos de factores de riesgo para el cáncer de mama que incluyen: edad avanzada, retraso del inicio de la menopausia, uso prolongado de terapia de reemplazo hormonal, uso de anticonceptivos orales (Titus-Ernstoff *et al.*, 1998), edad avanzada al primer parto, nuliparidad (Layde *et al.*, 1989), historia personal de cáncer de mama o alteraciones mamaria benignas (Hartmann *et al.*, 2005), historia familiar de cáncer de mama (Pharoah *et al.*, 1997), predisposición genética (Evans *et al.*, 2008), consumo de alcohol (Webster *et al.*, 1983) y probablemente otros.

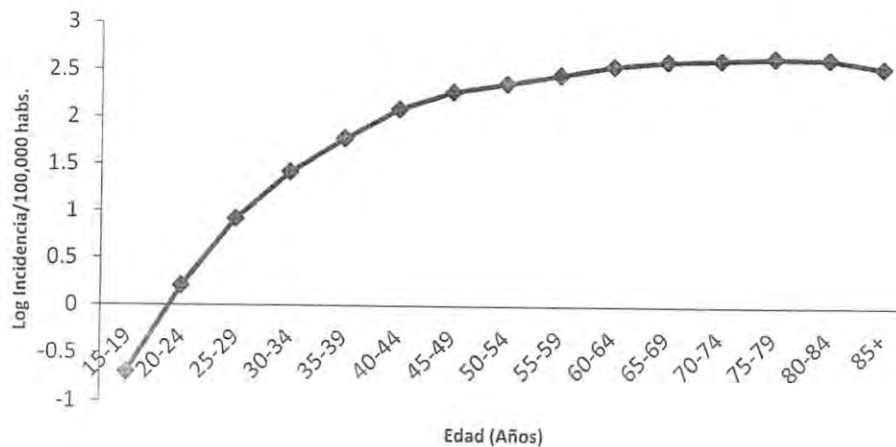


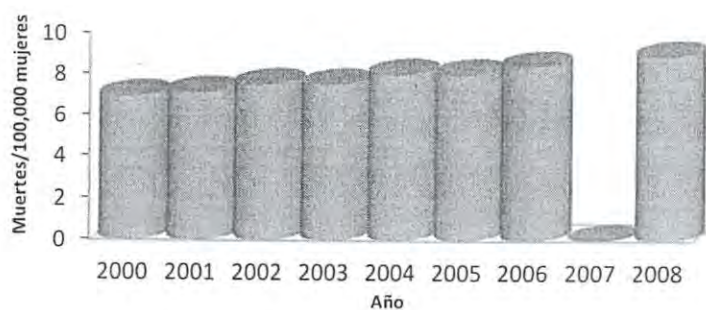
Figura2. Curva de incidencia de Cáncer de Mama por edades(SEER Cancer Statistics Review 1975-2007).

### **1.2.1 Estadísticas mundiales y diferencias regionales**

En el 2004 el cáncer de mama no figuró entre las diez causas principales de muerte para los países de bajos y moderados ingresos y solo se incluyó para los países desarrollados en la novena posición con el 2% de todas las muertes (IARC, 2011). Sin embargo, el cáncer de mama es un problema de salud crónico representando la segunda causa de mortalidad entre las mujeres a nivel global; se registraron 458,503 muertes durante el 2008 representando un 13.7% de las muertes por cáncer (IARC, 2011), solo después del cáncer de pulmón. En los países en vías de desarrollo, el cáncer de mama representa el 12.67% de todas las neoplasias, con un índice de mortalidad de 10.8 y un riesgo de por vida de 1.2%, en contraste con los países más desarrollados donde representa el 15.5% de los tumores, con un índice de mortalidad de 15.3 y un riesgo de por vida de 1.7% (IARC, 2011). Bajo esta óptica, los países en vías de desarrollo presentan un menor riesgo comparado con los países industrializados. Sin embargo, la incidencia en los países en vías de desarrollo asemejan cada vez más los patrones de estilo de vida (principalmente reproductivos, alimenticios y de sedentarismo) que son comunes en los países industrializados (Martin *et al.*, 2011, Hart *et al.*, 2011, Gal *et al.*, 2005, Kyle *et al.*, 2004).

### **1.2.2 Estadísticas mexicanas y diferencias regionales**

En México el cáncer de mama es la 18<sup>va</sup> causa de muerte en la población general (0.9% del total de las muertes). Entre las muertes por cáncer ocupa la 5<sup>ta</sup> posición (representa el 15.48% de las muertes), la primera posición la ocupa el cáncer de tráquea, bronquial y pulmonar, seguida de estómago, próstata e hígado (DGIS, 2011). Con la estratificación por sexo, la mortalidad por cáncer de mama femenino es la 10<sup>ma</sup> causa de muerte, representa el 2% del total de las muertes en general y la primera causa de muerte por cáncer (23.83%) (DGIS, 2011). La evolución de la mortalidad del cáncer de mama en México desde el año 2000 se presenta en la Figura 3.



**Figura3. Evolución de la mortalidad por cáncer de mama en México (DGIS, 2011).**

El cáncer de mama presenta un comportamiento diferente de acuerdo a las diferentes áreas geográficas de México; mientras que el índice de mortalidad nacional es de 10.8, los estados localizados en el norte de México presentan un índice de mortalidad mayor que el de la media nacional (DGIS, 2011), esta descripción está íntimamente ligada a la distribución del índice de desarrollo humano (IDH) de México que incluye a todos los estados del norte de la república en un IDH superior al de la media nacional (PNUD, 2007). Esta situación ha sido relacionada con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama comparado con las regiones menos desarrolladas (DGIS, 2011).

### **1.3 Tratamientos para el cáncer de mama.**

Existen varios tipos de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama, el método de elección dependerá de las características presentes en cada tumor.

- **Cirugía.** Es típicamente la primera línea de ataque en contra del cáncer de mama, la decisión sobre el tipo de cirugía a realizar se basa en la etapa del tumor, así como en otras características presentes en el tumor. El objetivo fundamental de la cirugía es eliminar completamente el tumor mamario (Breastcancer.org, 2011).
- **Biopsia de ganglio centinela.** Es el primer ganglio linfático en recibir el drenaje del tumor, al mismo tiempo, es el nódulo linfático más propenso a ser invadido por el tumor. En los Estados Unidos es el método de elección para la designación del estadio tumoral. Sin embargo, los análisis más recientes sugieren que la disección de los ganglios linfáticos axilares en búsqueda de un ganglio centinela positivo podría no afectar la evolución del paciente (Howard y Bland, 2011).

- Radioterapia. Después de la cirugía, la radioterapia puede disminuir la posibilidad de que el cáncer de mama regrese y puede mejorar la supervivencia. La radioterapia consiste en administrar radiación enfocada a la zona pectoral para afectar a las células cancerosas no detectadas o eliminadas por la cirugía. La radioterapia destruye a las células cancerosas mediante la destrucción de su capacidad para multiplicarse. El tejido circundante también es afectado por la radiación y puede experimentar algunos daños. Sin embargo, las células sanas normales tienen mejores condiciones para sobrellevar el tratamiento en comparación con las células cancerosas, ya que las células normales mantienen inalterada su capacidad de respuesta al daño (rompimiento de ADN de doble cadena) inducido por la radiación (ASTRO, 2011).
- Quimioterapia. Tiene la capacidad de destruir las células cancerosas por diferentes métodos, frecuentemente ocasionando daño al ADN con la intención de ejercer un efecto mayor en las células cancerosas. A menudo, la combinación de dos o tres fármacos puede ofrecer mejores resultados. La dosis y el esquema de administración varían, pero generalmente se aplica cada dos o tres semanas por un par de meses (NCCN, 2011).
- Terapia hormonal. Las terapias hormonales son tratamientos que buscan reducir los niveles de hormonas en el cuerpo o bloquear su efecto proliferativo sobre las células cancerosas. Frecuentemente son administradas después de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, para reducir el riesgo de que el cáncer de mama regrese. Esta terapia es útil solo para las pacientes que tienen células tumorales con receptores hormonales positivos (Macmillan, 2011).
- Terapia dirigida. Este tipo de tratamiento usa fármacos u otras sustancias para identificar y atacar específicamente células cancerosas sin dañar a las células normales. Los anticuerpos monoclonales como Trastuzumab (Herceptin) bloquean el efecto del factor de crecimiento HER2, que envía señales de crecimiento a las células cancerosas de la mama. Los inhibidores de tirosina quinasa también bloquean las señales de crecimiento tumoral. Por ejemplo, Lapatinib es administrado a pacientes cuyos tumores progresaron después del tratamiento con Herceptin. Los inhibidores de PARP (siglas en inglés “poly (ADP-ribose) polymerase”) son otro tipo de terapia que bloquea la reparación del ADN roto provocando la muerte celular, este efecto se sigue estudiando en los cánceres mamarios triple negativo (NCI, 2011).

## **1.4 Clasificación del cáncer de mama.**

La organización del cáncer de mama en grupos basado en el análisis de sus características, proveen un mayor entendimiento de las mejores opciones terapéuticas para las pacientes. Típicamente esas categorías incluyen la caracterización física y más recientemente la clasificación molecular del cáncer de mama. La clasificación física incluye todos los análisis visuales de la apariencia del tejido tumoral, que abarca características desde el examen físico del seno hasta el grado y el estadio del tumor. Por su parte la clasificación molecular se basa en el análisis de genotipo y la expresión de moléculas relacionadas con el pronóstico y la evolución del paciente.

### **1.4.1 Histopatología.**

Existen tres grandes etapas durante el desarrollo del cáncer de mama; la etapa inicial se presenta como una alteración mamaria benigna, caracterizada por la presencia de fibroadenoma, quistes mamarios, enfermedad fibroquística, entre otras menos frecuentes como adenosis esclerosante, mastitis periductal y papiloma intraductal (ACS, 2011). En la segunda etapa se presentan lesiones mamarias premalignas o carcinomas *in situ*, cuya característica principal es su incapacidad para invadir el tejido mamario circundante. Se presentan dos tipos de carcinomas mamarios *in situ*. El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es el carcinoma mamario no invasivo más común y es considerado precursor del carcinoma mamario ductal invasivo; la enfermedad de Paget es una variante del CDIS pero éste se propaga al pezón y la areola. El carcinoma lobular *in situ* (CLIS) incrementa el riesgo de desarrollar cáncer mamario invasivo (ACS, 2011). La tercera y última etapa es la que presenta el carcinoma mamario invasor, que se caracteriza por crecer y migrar descontroladamente. Los carcinomas mamarios invasores también se presentan en dos variantes ligadas a su origen estructural. El carcinoma ductal invasivo (CDI) es la principal causa de muerte por cáncer de mama en mujeres, seguido por el carcinoma lobular invasor (CLI) (ACS, 2011).

#### **1.4.1.1 Grado del tumor.**

Es un sistema usado para clasificar las células tumorales de acuerdo con el grado de divergencia bajo el microscopio en comparación con las células normales, también se le conoce como “grado histológico”. Desde 1950 los tres factores histológicos que han permanecido inalterados son: A) el grado de diferenciación estructural, determinada por la presencia del arreglo tubular de la célula; B) variación en



el tamaño, forma y tinción del núcleo y C) frecuencia de figuras hipercromáticas y mitóticas (Bloom y Richardson, 1957). La escala actual del grado tumoral se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1. Escala del grado tumoral. Recomendado por The American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2009).**

<b>Grado</b>	<b>Característica</b>
<b>GX</b>	El grado no puede ser evaluado (Grado no determinado)
<b>G1</b>	Bien diferenciado (Bajo grado)
<b>G2</b>	Moderadamente diferenciado (Grado intermedio)
<b>G3</b>	Pobrementemente diferenciado (Grado alto)
<b>G4</b>	No diferenciado (Grado alto)

#### **1.4.1.2 Estadio del tumor.**

La clasificación del tumor primario (T) depende de la presencia o ausencia de cáncer invasivo, las dimensiones de éste y la presencia o ausencia de migración regional de células tumorales, por ejemplo a la piel del seno, al músculo o a la costilla. La clasificación de los nódulos linfáticos(N) depende de la cantidad, el tamaño y ubicación de los depósitos tumorales en los nódulos linfáticos de la región mamaria. Dentro de la axila existen tres niveles de nódulos linfáticos axilares, donde el nivel I representa el nivel inferior, los ganglios están localizados en el borde lateral del musculo pectoral, en el nivel II los ganglios se extienden por detrás del músculo pectoral menor, mientras que en el nivel III se localizan en el borde medial del musculo pectoral menor. La clasificación M indica presencia o ausencia de migración distal (metástasis) del sitio del tumor primario[ver Anexo 1] (AJCC, 2009).

#### **1.4.2 Clasificación molecular.**

El diagnóstico es basado principalmente en las características histopatológicas del tejido tumoral; sin embargo, con el fin de aumentar la especificidad y el éxito en la evolución del paciente, se han desarrollado técnicas complementarias como la inmunohistoquímica (IHQ) para determinar el estado de los tres marcadores tumorales que se usan rutinariamente: receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). De forma adicional a la IHQ han sido detectados algunos subtipos tumorales basados en el análisis de expresión

genética, esos subtipos moleculares comparten características fenotípicas con las encontradas con IHQ (Perou *et al.*, 2000b, Carey *et al.*, 2006a).

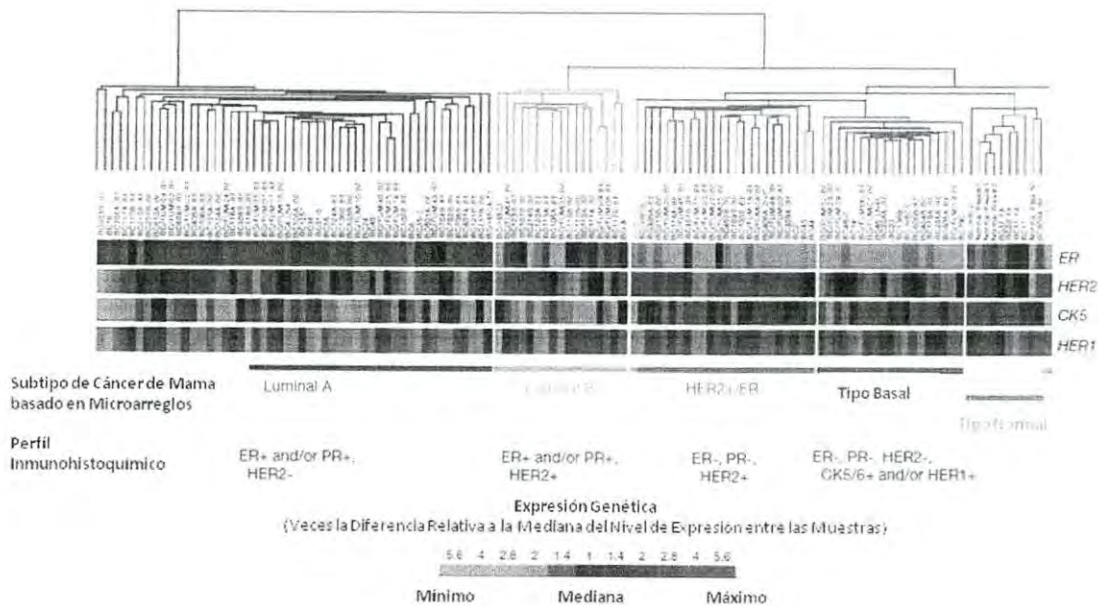


Figura4. Identificación inmunohistoquímica de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama (Carey *et al.*, 2006a).

### 1.4.3 Marcadores tumorales.

Los marcadores tumorales son sustancias en el cuerpo que típicamente indican la presencia de un cáncer nuevo, su recurrencia, progresión o si el paciente morirá o no. Estos marcadores son específicos para ciertos tipos de cáncer y se encuentran en muestras de sangre u otros tejidos (Cooner, 1993). La importancia de los marcadores tumorales radica en que permiten una aplicación más eficiente del tratamiento, de tal forma que se reduzca la toxicidad del tratamiento específico para cada caso en particular.

Los biomarcadores sanguíneos disponibles en la actualidad no tienen valor en la detección temprana del cáncer de mama (Duffy, 2006). A continuación se describen los marcadores tumorales de uso rutinario para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama, así como algunos otros candidatos

tomando como base los análisis realizados por la “National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer” (Duffy *et al.*, 2006):

- **Receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR).** El propósito fundamental para la medición de los ER y PR es determinación de la respuesta a la terapia endócrina en pacientes con cáncer de mama temprano o avanzado (Duffy *et al.*, 2006). Aproximadamente el 66% de los casos de cáncer de mama expresan ER y PR. Los cánceres mamarios ER/PR positivos tienden a presentar una recurrencia más tardía, mientras que los ER/PR negativos tienden a crecer más rápidamente y una peor evolución clínica. Dentro de los tumores ER positivos; aquellos con PR negativos presentan el peor pronóstico (Ma, 2011).
- **HER2.** Con la determinación de HER2 se intenta seleccionar a las pacientes que podrán ser tratadas con Trastuzumab (Herceptin®) en cáncer de mama temprano o avanzado (Amodio *et al.*, 2011). Se han realizado ensayos clínicos usando Trastuzumab solo y en combinación con otros fármacos con la finalidad de mejorar la evolución del paciente (Abdel-Razeq y Marei, 2011, Abramson y Arteaga, 2011, Arteaga *et al.*, 2011).
- **Activador de plasminógeno de urocinasa (uPA) e inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1).** Se ha demostrado que uPA y PAI-1 son factores pronósticos fuertes (riesgo relativo >2) e independientes de metástasis nodular, tamaño del tumor y estatus de los receptores hormonales en cáncer de mama (Manders *et al.*, 2004). Los pacientes con valores bajos de estas proteínas y/o ganglios linfáticos negativos presentan un bajo riesgo de relapso y no son candidatos a recibir terapia adyuvante dados los efectos secundarios de la toxicidad y el costo del tratamiento (Duffy *et al.*, 2006).
- **CA 15-3 y BR27.29/CA27.29.** El nivel elevado de CA15-3 predice la mala respuesta a la quimioterapia. Además, si los valores altos persisten después de la quimioterapia en conjunto con la invasión linfo-vascular y el estado de HER2, puede predecir la reducción en la supervivencia libre de enfermedad al seguir el tratamiento para cáncer de mama localmente avanzado (Al-azawi *et al.*, 2006). Los ensayos séricos para CA 15-3 y BR27.29 detectan al mismo antígeno (proteína MUC1), sin embargo CA 15-3 está más ampliamente documentado que BR27.29. No existe consenso en los valores de importancia clínica. Sin embargo, un aumento >25% es ampliamente interpretado como un incremento clínicamente significativo (Duffy *et al.*, 2006).
- **Antígeno carcinoembrionario (CEA).** Este marcador es complementario a CA15-3 y BR27.29, CEA podría brindar cierta información cuando CA15-3 y BR27.29 están por debajo del límite de

detección (Duffy *et al.*, 2006). CEA es un buen marcador para el pronóstico en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos y negativos; cuando CEA es  $> 7.5 \mu\text{g/L}$  está asociado con una alta probabilidad de metástasis sub-clínica (Molina *et al.*, 2010).

- **BRCA1 y BRCA2.** Estos marcadores han sido ampliamente estudiados alrededor del mundo, el consenso es que se recomienda la vigilancia del cáncer temprano de mama o de ovario para los individuos con mutaciones en el gen *BRCA1* y la vigilancia del cáncer de mama temprano para aquellos individuos con mutaciones en el gen *BRCA2* (Duffy *et al.*, 2006).

Los marcadores mejor validados en cáncer de mama son los basados en tejido incluyendo ER, PR, HER2, uPA y PAI-1 (Duffy *et al.*, 2006). Los primeros tres son ampliamente utilizados en pacientes recién diagnosticados con cáncer de mama y se usan en conjunto para la determinación del subtipo molecular de cáncer de mama (Sorlie, 2004). Los marcadores uPA y PAI-1 han sido validados y probados técnicamente. Sin embargo, su determinación no es ampliamente usada dada la necesidad de tejido fresco o recién congelado (Rosenquist *et al.*, 1993, Reilly *et al.*, 1991, Schmitt *et al.*, 1991, Duffy *et al.*, 1990, Janicke *et al.*, 1989).

#### 1.4.4 Subtipos moleculares de cáncer de mama.

La agrupación jerárquica, el escalamiento multidimensional y los mapas de auto-organización han permitido analizar conjuntos de datos de expresión genética que agrupan a los individuos con características moleculares comunes (Eisen *et al.*, 1998). De esta manera ha sido posible establecer los cuatro subtipos moleculares de cáncer de mama que se usan comúnmente: originalmente el tipo luminal se caracterizó por sobreexpresar las citoqueratinas 8 y 18, posteriormente debido a la inclusión de genes adicionales se dividió en luminal A (ER+ y/o PR+, HER2-) y luminal B (ER+ y/o PR+, HER2+). HER2 positivo en su mayoría amplifica HER2(ER-, PR-, HER2+) y el tipo basal (también llamado Cáncer de Mama Triple Negativo) que sobreexpresa las citoqueratinas 5 y 17 (ER-, PR- y HER2-) (Carey *et al.*, 2006a). Esta modificación en la clasificación molecular presentó una fuerte correlación con los marcadores IHQ que se determinan de forma rutinaria, por lo que se ha generalizado el uso de la IHQ para la determinación del subtipo molecular de cáncer de mama. Así mismo, existe una fuerte correlación entre el subtipo molecular y las variables histopatológicas convencionales (Andre y Puztai, 2006).

### **1.5 Aberraciones cromosómicas entre los subtipos de cáncer de mama.**

Estudios recientes detectaron y definieron los subgrupos de genes diferencialmente regulados (en cuanto a su número de copias) entre los subtipos Luminal, HER2+ y tipo basal (Thompson *et al.*, 2011, Natrajan *et al.*, 2010, Gru y Craig Allred, 2011). Estudios relacionados han confirmado estos resultados al detectar que los tumores ER-, TNBC, HER2+ son más propensos a presentar amplificaciones o deleciones en sus cromosomas, comparados con los tumores ER+, HER2- y no TNBC (Loo *et al.*, 2011). Se encontró que los tumores con amplificación en HER2 fueron histopatológicamente más agresivos que los que no amplificaron, esas características de agresividad aumentaron con el promedio del número de copias de HER2, observándose de esta manera el efecto de la dosis génica (Lambein *et al.*, 2011). Por otro lado, con la amplificación de los *loci* 8q y 12p en los tumores mamarios del tipo basal y las regiones 1q y 17q para los tumores subtipo Luminal A, se logró identificar la ubicación de potenciales genes promotores de tumorigénesis. Por el contrario, la localización de los genes secundarios se estimó con la identificación de deleciones en 5q y 9p para los tumores tipo basal y 10q para los tumores luminales (Waddell *et al.*, 2010).

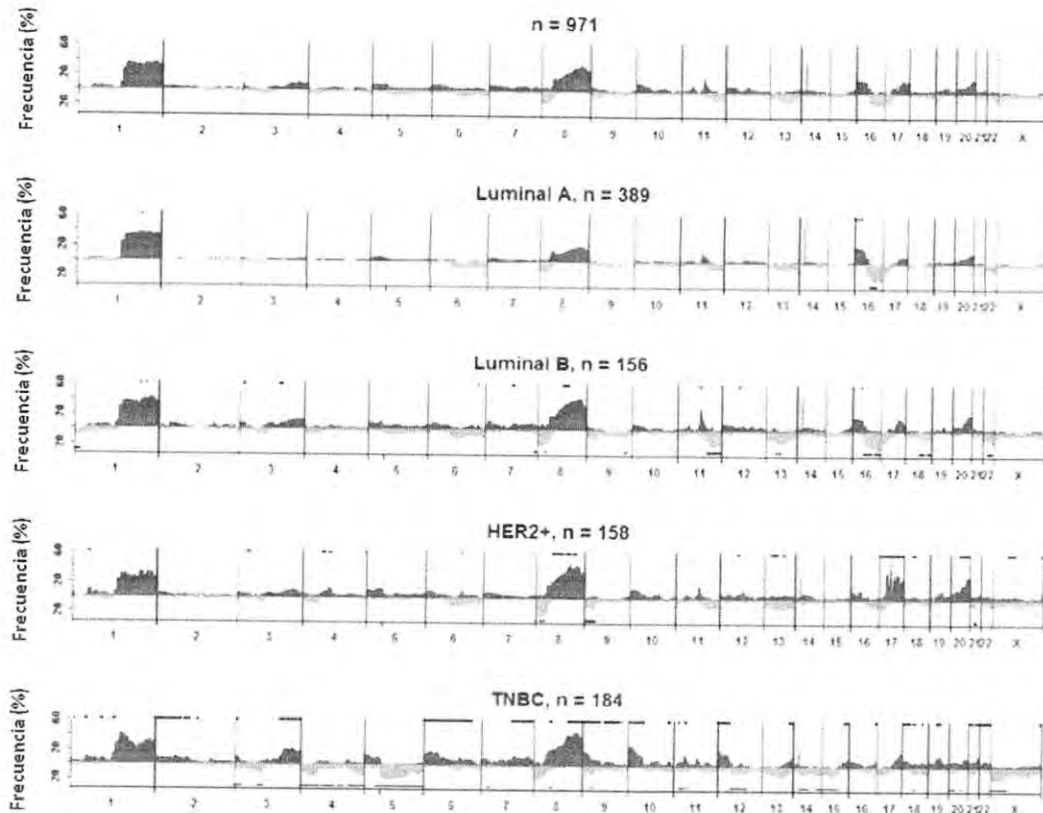


Figura5. Distribución de las muestras exponiendo amplificaciones (rojo) y deleciones (verde), para cada subtipo intrínseco de cáncer de mama(Thompson *et al.*, 2011).Las líneas negras horizontales en la parte superior e inferior de los paneles asociados a un subtipo intrínseco de cáncer de mama denotan regiones mostrando frecuencias de ganancia y pérdida significativas (FDR, 0.01) para ese subtipo específico comparado con otros subtipos.

### 1.6 Inestabilidad genómica.

Debido al desarrollo de la tecnología y la ciencia en las últimas dos décadas la investigación en el metabolismo del ADN se ha desarrollado rápidamente. Se conocen muchos más detalles sobre los procesos degenerativos y regenerativos del ADN. El daño en el ADN es una parte inherente a la vida; se ha postulado que desde el inicio de la vida las condiciones ambientales extremas han ejercido presión sobre las primeras formas del ADN (Miller, 1953), promoviendo mecanismos de reparación y tolerancia que es base de la evolución (Kondo, 1975).

La inestabilidad genómica se caracteriza por cambios genéticos que incluyen, pero no se limitan, a rearrreglos cromosómicos, micronucleación, transformación, amplificaciones genéticas, mutaciones genéticas y una reducida eficiencia de plaqueo en las células irradiadas (IR: radiación ionizante) y sus

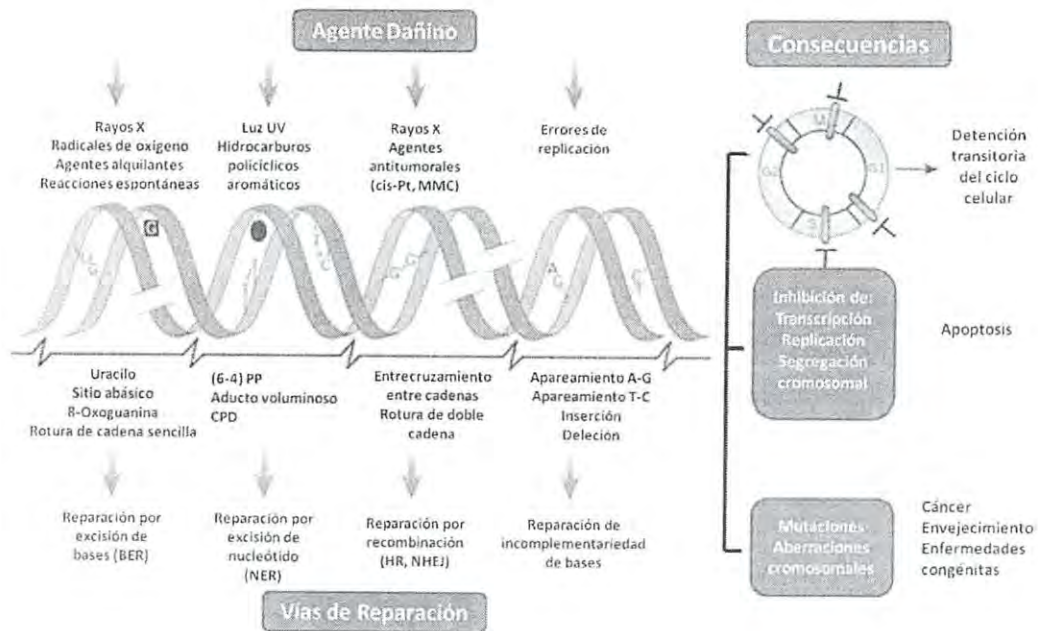
clonas expandidas (Morgan, 2003). En la actualidad se conoce una gran cantidad de agentes genotóxicos naturales y sintéticos, los cuales tienen la capacidad de alterar desde los componentes básicos del ADN, hasta su estructura (Lewandowska y Bartoszek, 2011, Crimella *et al.*, 2011). De esta forma, se bloquea la interacción del ADN con proteínas esenciales para desarrollar las funciones básicas de recombinación, replicación y transcripción. Sin embargo, también existe un gran número de proteínas involucradas en mecanismos de reparación del ADN, que procesan diferentes tipos de lesiones con el fin de salvar la integridad de la información genética (Kodera *et al.*, 2011, Hassen *et al.*, 2011, Dizdaroglu *et al.*, 2011, Evdokimov *et al.*, 2011, Yadav *et al.*, 2011, Geng *et al.*, 2011).

### 1.7 Reparación del ADN.

En ausencia de reparación del ADN o de un control efectivo en el flujo del ciclo celular, la integridad genómica de un individuo se ve frecuentemente comprometida (Hakem, 2008). La evidencia sugiere una fuerte interacción entre mecanismos de reparación del ADN (Papadopoulou y Bloomer, 2007); lo cual brinda una ventaja evolutiva al individuo dado que hay una mayor vigilancia de la integridad del genoma. Es importante hacer notar que existen otros procesos esenciales para la homeostasis genómica, como la regulación adecuada de los puntos de control durante el ciclo celular, la activación de la senescencia y la supervivencia celular, que aunque no siempre están interconectados, forman parte integral de la salud celular y del organismo completo. En esta sección no se pretende abordar los mecanismos de cada uno de los sistemas de reparación del ADN, sino más bien, brindar un panorama general de las circunstancias en las cuales cada uno lleva a cabo su función.

La mayoría de las vías de reparación del ADN son procesos que involucran una serie de proteínas, pero en el caso de la **reversión directa del daño al ADN** ésta incluye solo a una enzima cuya identidad dependerá del tipo de modificación detectada. Este proceso es independiente de la eliminación de las bases dañadas y es útil cuando es necesario cambiar un nucleótido modificado químicamente (Eker *et al.*, 2009). Al aumentar el grado de complejidad encontramos a la vía de **reparación de incomplementariedad de bases** (“mismatch”), que se encarga de la reparación de pequeñas inserciones o deleciones que tienen lugar durante la replicación del ADN (Hsieh y Yamane, 2008). La vía de **reparación por escisión de nucleótido** es un proceso de múltiples etapas que se encarga de la reparación de las lesiones al ADN causadas por radiación UV, agentes mutagénicos y agentes

quimioterapéuticos que causan aductos en el ADN (Gunz *et al.*, 1996, Bardwell *et al.*, 1994). Por su parte la vía de **reparación por escisión de base** es un mecanismo que se encarga de la sustitución de bases modificadas (principalmente por glicosilasas) desde una hasta trece posiciones adyacentes (Matsumoto, 2001).



**Figura6. Daño al ADN, mecanismos de reparación y sus consecuencias (Hoeijmakers, 2001).**

El rompimiento de ADN de doble cadena (DSB) tiene la opción de ser reparado por dos vías, la elección dependerá de la fase del ciclo celular en la que el daño pretende ser reparado. Si la lesión se detectó en G1 se utiliza la unión de extremos no homólogos (NHEJ). En el caso que el defecto se haya detectado en la fase G2/M será reparado usando el proceso de recombinación homóloga (HR) (Takata *et al.*, 1998).

### 1.7.1 Recombinación homóloga.

Este proceso también es conocido como recombinación general de ADN y es un fenómeno que le confiere a la célula la capacidad de experimentar rearrreglos en su genoma. La recombinación de los genes presenta una ventaja al individuo ya que a través de ello se obtienen variaciones que podrían resultar benéficas al estar constantemente expuesto a un medio ambiente en constante cambio (Alberts



*et al.*, 2002). Por medio de este proceso, el rompimiento de doble cadena es reparado al ser alineado con secuencias de ADN homólogas. Existen tres mecanismos generales para reparar DSB por medio de HR mismas que comparten el proceso inicial. Los extremos de los DSB son escindidos por exonucleasas 5' a 3' o por una helicasa acoplada a una endonucleasa, para generar una larga cola de ADN de cadena sencilla en el extremo 3'. Esta cadena está habilitada para invadir el ADN molde, para lo que requiere de la participación de la proteína de intercambio de cadena Rad51p, así como un conjunto de proteínas accesorias incluyendo Rab52p, Rad54p y Tid1p. Durante la meiosis, estas proteínas recombinadoras son unidas por una proteína de intercambio de la segunda cadena Dmc1p (Haber, 2000).

Aparentemente la invasión de la cadena establece una horquilla de replicación alternativa, en la cual se lleva a cabo la síntesis del ADN de la cadena líder y la retrasada (Holmes y Haber, 1999). En este proceso, el avance del complejo de replicación desplaza a las dos cadenas recién sintetizadas. Existen varias formas en las que la HR puede ser resuelta: 1) Si la horquilla de replicación encuentra el otro extremo del DSB es posible que se forme un complejo intermediario conteniendo dos uniones Holliday (HJ), permitiendo que la conversión génica sea resuelta con o sin entrecruzamiento; 2) Si las cadenas son completamente desplazadas, o si la cadena líder se aparea con el otro extremo del DSB, se generará una síntesis sencilla dependiente del alineamiento de cadena (SDSA), produciendo conversión génica sin entrecruzamiento; 3) Si el extremo alternativo no participa la replicación puede continuar a lo largo del cromosoma o hasta que encuentre otra horquilla de replicación, proceso que se conoce como replicación inducida por rompimiento (BIR); 4) Si la resección se lleva a cabo suficientemente lejos como para exponer las cadenas complementarias de las secuencias homólogas que flanquean las DSB, la reparación puede ocurrir por alineamiento de cadena sencilla (SSA), lo que conduce a la eliminación de todas las secuencias involucradas (Haber, 2000).

Desde que se descubrió que BRCA1 y RAD51 funcionaban en la misma vía (Chen *et al.*, 1999), ha continuado una extensa búsqueda para elucidar el mecanismo por el cual estas dos moléculas interactúan. Estudios funcionales en BRCA1 demostraron que su extremo carboxilo-terminal es necesario para la formación del complejo de RAD51 después del tratamiento con agentes entrecruzantes (Cisplatino), pero no después de ser expuestos a radiaciones ionizantes (rayos X) (Zhou *et al.*, 2005). Así mismo, se demostró la asociación de BRCA1 con CtIP, cuya interacción por medio de los dominios BRCT de la región carboxilo terminal de BRCA1 parece ser esencial para su

funcionamiento como supresor tumoral (Yu *et al.*, 1998). Una vez que el proceso de HR ha iniciado, CtIP en conjunto con MRE11 juega un papel central en la regulación de la resección del ADN de cadena sencilla (Sartori *et al.*, 2007). En conjunto con las proteínas accesorias, RAD51 desplaza a RPA del ADN de cadena sencilla y forma un filamento de nucleoproteína (Sung *et al.*, 2003). Finalmente, los complejos intermediarios son resueltos como se describió previamente en los mecanismos alternativos para resolver HR.

La función de CtIP en la HR es dependiente de la forforilación de su residuo de serina 327 y el reclutamiento de BRCA1 (Yun y Hiom, 2009). Recientemente algunos grupos han sugerido una interacción entre 53BP1 y BRCA1 en la resección del ADN de cadena sencilla, ya que sus resultados indican que 53BP1 inhibe la HR en células deficientes en BRCA1 a través del bloqueo de la resección del rompimiento del ADN (Bunting *et al.*, 2010, Bouwman *et al.*, 2010).

### **1.7.2 Unión de extremos no homólogos.**

La unión de extremos no homólogos (NHEJ), como el término lo indica, es el proceso de reparación de DSB de ADN que se realiza sin la necesidad de homología entre los extremos del ADN que serán unidos. La NHEJ procesa las DSB sitio específicos generados durante el V(D)J (recombinación de la región variable de los anticuerpos) en los linfocitos para incrementar el repertorio de anticuerpos disponibles (Gao *et al.*, 1998). La NHEJ involucra algunas moléculas con capacidad de unión a los extremos del ADN como el heterodímero formado por las proteínas Ku70 y Ku80, mismas que activan la subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PK) a través de su interacción con los extremos del ADN (Chan y Lees-Miller, 1996). Lo anterior facilita el acoplamiento del heterodímero formado por la ligasa IV de ADN y la proteína Xrcc4 (del inglés, X-ray cross-complementing 4).

El nivel constitutivamente alto de DNA-PK es consistente con su función como factor de reconocimiento de daño al ADN. Esta proteína es capaz de fosforilar a p53, pero esta actividad no es esencial para la activación de p53 en la respuesta al daño al ADN. Resulta interesante que la estimulación de la actividad de la ligasa IV de ADN por medio de las formas fosforiladas y no fosforiladas de Xrcc4 sea similar. Sin embargo, la forma fosforilada de Xrcc4 puede prevenir su

interacción directa con el ADN (Modesti *et al.*, 1999). Ésto podría representar una forma de regular el acoplamiento entre Xrcc4, ADN y la ligasa IV de ADN.

La función de las proteínas Ku y DNA-PK es esencial para reparar las lesiones de doble cadena del ADN por NHEJ. La conformación molecular de DNA-PK sugiere una función estructural para el acoplamiento del complejo de reparación. Cuenta con una región de acoplamiento al surco del ADN y una cavidad cerrada con tres aperturas a través de las cuales el ADN de cadena sencilla podría pasar (Leuther *et al.*, 1999). Sin embargo, los defectos en DNA-PK generalmente generan daños más leves que los generados por defecto de las subunidades de la proteína Ku (Karran, 2000). Lo anterior es consistente con la mediación de DNA-PK en el alineamiento de segmentos cortos de ADN de cadena sencilla antes de ser ligados.

53BP1 es una proteína de respuesta al daño al ADN (DDR) que es rápidamente reclutada a los sitios de rompimiento de doble cadena cromosómico. Esta proteína ha sido implicada en el proceso de recombinación de V(D)J y parece ser esencial para la recombinación de cambio de clase (fenómeno relativo al cambio de isotipo de anticuerpo en los linfocitos B) (Ward *et al.*, 2004). Existe una relación epistática entre 53BP1, Ku70 y Artemis que es consistente con la idea del funcionamiento de 53BP1 en la reparación del ADN de doble cadena por medio de NHEJ (Nakamura *et al.*, 2006). Recientemente se describió la función de 53BP1 en asociación con la NHEJ a través del aumento en la movilidad de la cromatina dañada por lesiones de doble cadena en el ADN. Estos experimentos muestran que los telómeros presentan mayor movilidad cuando han perdido su protección normal (continuidad en la secuencia telomérica) y que el cambio en su comportamiento dinámico se debe a 53BP1. Se propone que esta situación podría estar relacionada con una mayor probabilidad de que dos telómeros dañados se encuentren entre sí, explicando de esta manera el fenómeno de fusión telomérica (Dimitrova *et al.*, 2008).

### **1.7.3 Función de RNF8 en la reparación del ADN.**

La fosforilación de H2AX ( $\gamma$ -H2AX) es uno de los primeros eventos dependientes de ATM que se presentan después del establecimiento de un rompimiento de doble cadena (Shiloh, 2001). Entonces  $\gamma$ -H2AX es reconocida por el dominio BRCT de la proteína MDC1 (Stucki *et al.*, 2005). En este

momento ATM fosforila a MDC1 en una de sus cuatro regiones SQ/TQ, misma que reconoce un péptido fosforilado en el extremo carboxilo-terminal de  $\gamma$ -H2AX por medio de su dominio BRCT formando así un sistema de retroalimentación (Lou *et al.*, 2006). Una vez fosforilada, la proteína MDC1 es reconocida también por RNF8 por medio de su dominio FHA [del inglés, “Fork Head Associated”] (Kolas *et al.*, 2007). Por otra parte, con su dominio “RING finger” une a UBC13 y cataliza la poliubiquitinación de H2A y H2AX a través de la lisina 63 (K63) (Yan *et al.*, 2008). Esta poliubiquitinación no canónica no es reconocida por el proteosoma, por lo cual las moléculas poliubiquitinadas en conjunto con UBC13 no tienen marcaje para degradación (Plans *et al.*, 2006). Sin embargo, se ha evidenciado que RNF8 no es capaz de sostener la ubiquitina conjugada en los sitios de daño al ADN de forma individual, sino que se apoya en la proteína RNF168 que interacciona con H2A ubiquitinada y estabiliza la cadena de poliubiquitina ligada a K63, a la vez que amplifica el reclutamiento de las proteínas 53BP1 y BRCA1 para la reparación del ADN (Doil *et al.*, 2009).

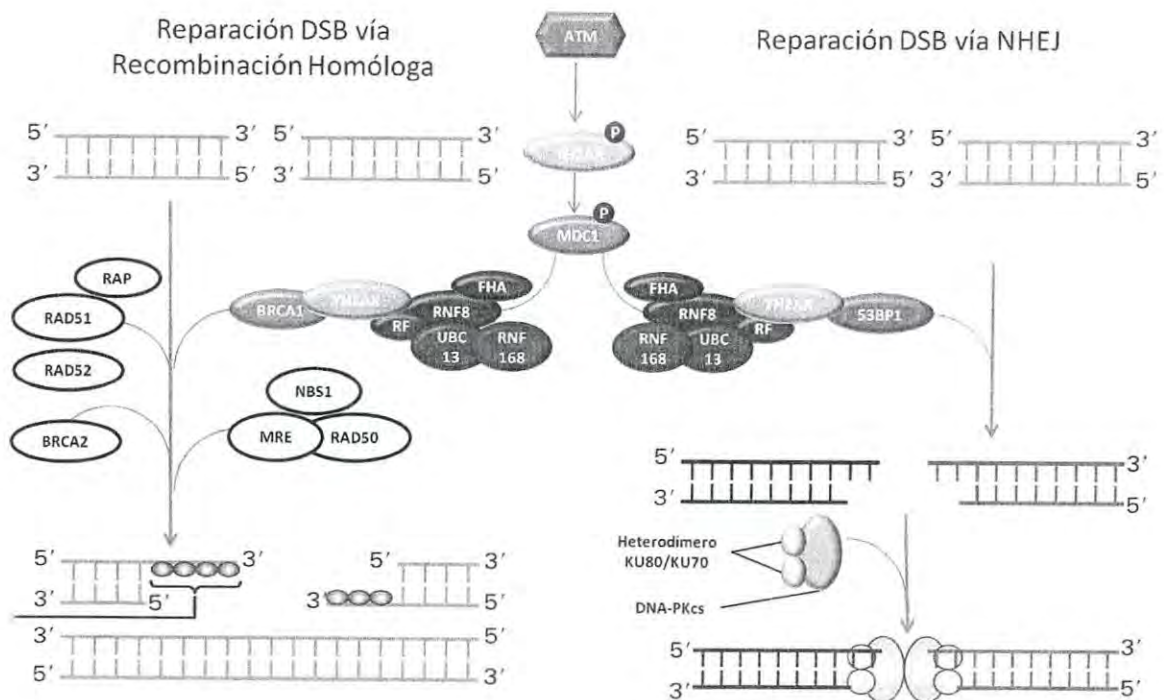
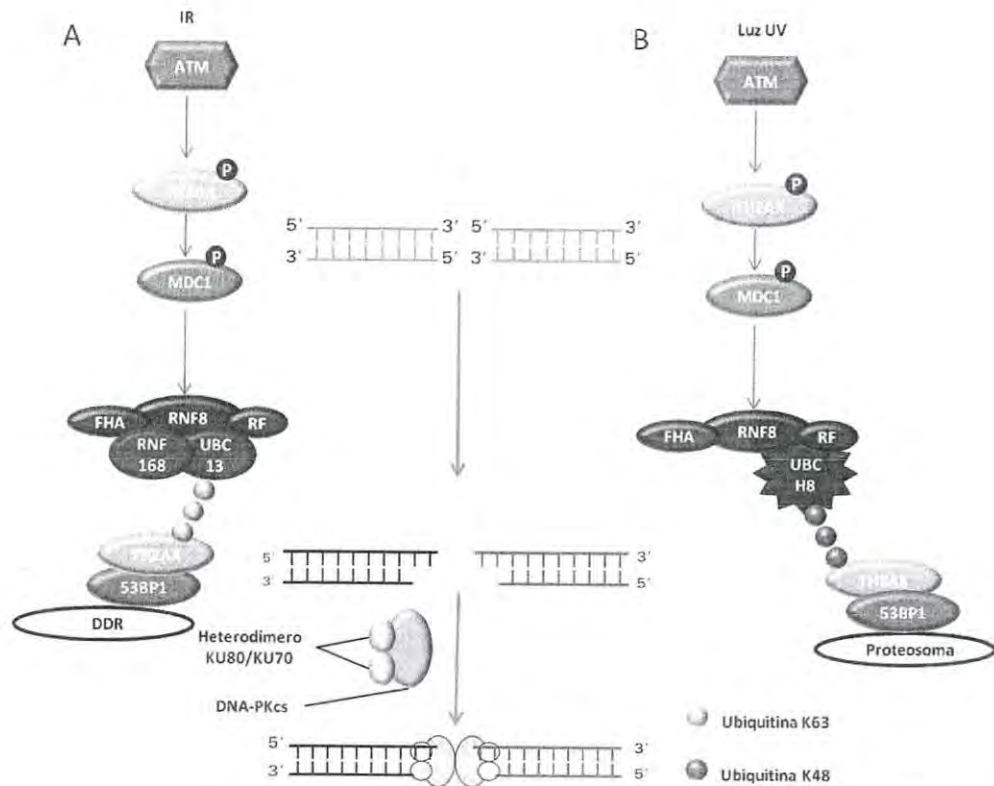


Figura 7. Modelo de RNF8 en la reparación del ADN.

### 1.7.3.1 Interacción de RNF8 con 53BP1.

La evidencia parece indicar que la ubiquitinación por RNF8 es esencial para la regulación de 53BP1 en respuesta al daño ocasionado al ADN por radiaciones ionizantes, mientras que mecanismos independientes de RNF8 se encargan de regular el reclutamiento y fosforilación de 53BP1 en respuesta al daño al DNA por luz UV (Sakasai y Tibbetts, 2008). Se ha comprobado que RNF8 tiene la capacidad de interactuar con al menos dos enzimas conjugadoras de ubiquitina E2, UBCH8 y UBC13 y que es capaz de catalizar la formación de cadenas de ubiquitina a través de la lisina 48 (K48) y K63. La mutación puntual (I405A) en RNF8 elimina su capacidad para catalizar la formación de cadenas de ubiquitina ligadas a K48, mientras mantiene su actividad de formación de las cadenas de poliubiquitina por medio de UBC13. Lo que sugiere que RNF8 regula la formación de cadenas de poliubiquitina K48 y K63 de forma diferencial al acoplarse a UBCH8 o UBC13 (Lok *et al.*, 2011). En células HeLa tratadas con siRNF8 se presenta una moderada inhibición de la activación del punto de control G2/M inducida por radiaciones ionizantes (IR), esta situación no se presenta cuando se silencia UBC13 (Sakasai y Tibbetts, 2008). De lo anterior se infiere que el mecanismo independiente de RNF8 que anteriormente se sugirió, quizás no sea independiente de RNF8, sino, de la enzima E2 que éste use para formar sus cadenas de poliubiquitina (ver Figura 8).

Esta interacción entre RNF8 y 53BP1 se ha documentado en fenómenos tan distintos como la recombinación para el cambio de isotipo, espermatogénesis, integridad genómica y predisposición al cáncer. La recombinación para el cambio de isotipo es útil para los linfocitos B con el fin de formar el complejo sinaptonémico y finalmente unir los segmentos rotos del ADN de doble cadena, generando un cambio en la expresión del isotipo IgM de baja afinidad por alguno otro que sea necesario durante la respuesta inmune (Li *et al.*, 2010). Durante la espermatogénesis los ratones deficientes en RNF8 presentan deficiencias en la remoción global del nucleosoma. Adicionalmente, se comprobó que la ubiquitinación de histonas dependiente de RNF8 induce la acetilación de la histona H4 en la lisina 16 (H4K16), que puede representar un paso inicial en la remoción del nucleosoma (Lu *et al.*, 2010).



**Figura 8. Modelo de la función diferencial de 53BP1 dependiente de diferentes enzimas E2; A) Poliubiquitinación de proteínas de reparación del ADN ligadas a K63 mediante la proteína E2 UBC13; B) Poliubiquitinación ligada a K48 a través de la proteína E2 UBC H8 favoreciendo la degradación de las proteínas blancas por el proteosoma.**

El relajamiento de la cromatina y otros procesos de remodelación han mostrado ser esenciales para llevar a cabo una adecuada regulación de la transcripción, así como de la reparación del ADN. RNF8 puede ubiquitinar cromatina telomérica. Ésta capacidad está relacionada con su habilidad para facilitar la acumulación de 53BP1 y de ATM fosforilada en los extremos desprotegidos de los telómeros, así como su capacidad para promover la NHEJ en estas regiones teloméricas. La disminución de RNF8 y la de RNF168 redujeron la inestabilidad genómica asociada a la disfunción telomérica. Más allá de su capacidad para promover NHEJ a través de 53BP1, esta característica podría estar relacionada con el desarrollo del cáncer dado su concomitante inducción de la inestabilidad genómica (Peuscher y Jacobs, 2011).

### 1.7.3.2 Interacción de RNF8 con BRCA1.

La proteína RAP80 juega un papel central en el reclutamiento de los complejos de BRCA1 en los DSB (Wang y Elledge, 2007). El complejo de interacción con ubiquitina (UIM) de RAP80 se une a las cadenas de poliubiquitina ligadas a K63 y reconocen a las proteínas H2A/H2AX ubiquitinadas, promoviendo el reclutamiento del complejo entero al foco de la lesión del ADN (Yan y Jetten, 2008, Kim *et al.*, 2007). Otras proteínas DDR son reclutadas a los IRIF por distintos mecanismos. El complejo BRCA1/RAP80 también une a la enzima desubiquitinizante BRCC36 (DUB) al complejo MDC1/ $\gamma$ -H2AX en el sitio DSB a través de las cadenas de poliubiquitina K63 y K6 (Sobhian *et al.*, 2007). De esta forma se recupera el nivel basal de las proteínas participantes en la reparación del ADN una vez que el daño ha sido eliminado (Shao *et al.*, 2009). Estos eventos son necesarios para montar puntos de control eficientes, reparaciones adecuadas en respuesta a IR y el recambio de las moléculas participantes en estos procesos.

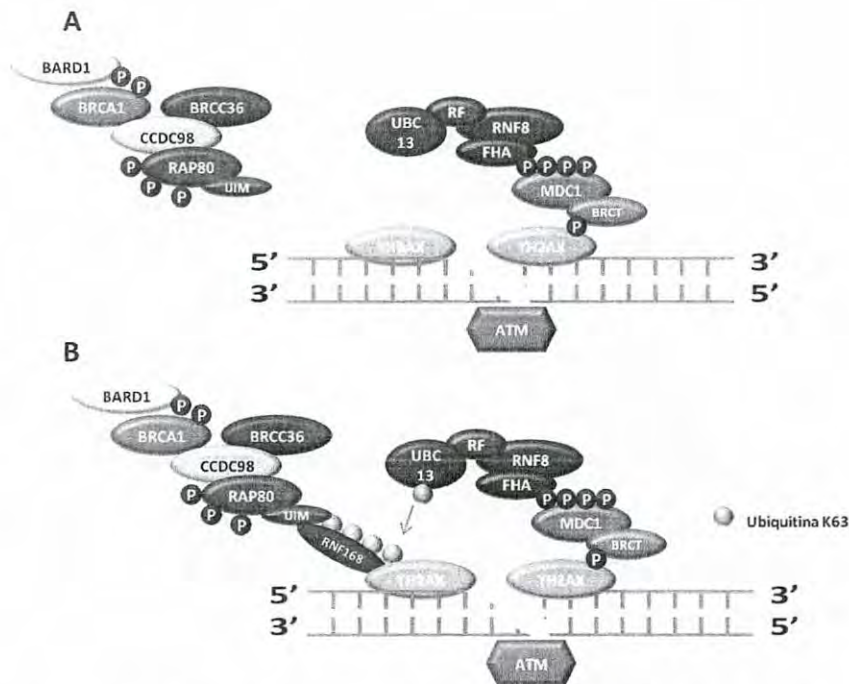


Figura 9. Modelo de la función jerárquica de ATM, H2AX, MDC1, RNF8, UBC13, CCDC98/Abraxas y RAP80 en el reclutamiento del complejo de BRCA1-BARD1 al sitio DSB. A) Después de ligar a  $\gamma$ -H2AX, la proteína MDC1 fosforilada funciona como un andamio para el reclutamiento y ensamblaje de las proteínas mediadoras y efectoras de la DDR. MDC1 fosforilada es reconocida por el dominio FHA de RNF8, que une subsecuentemente a la enzima E2 conjugadora de ubiquitina UBC13. B) Este complejo cataliza la poliubiquitinación de las histonas  $\gamma$ -H2AX y H2A por medio de la unión a la lisina K63. Esas cadenas de poliubiquitina son estabilizadas por RNF168 y reconocidas por el dominio UIM de RAP80, con lo que se facilita el reclutamiento del complejo de BRCA1-BARD1. Modificado de (Yan y Jetten, 2008).

## II. JUSTIFICACIÓN.

Las mujeres de descendencia Hispana y Afroamericana presentan una mayor mortalidad específica por cáncer de mama, así como inicio a más temprana edad de la enfermedad (< 50 años), con características más agresivas (Martinez *et al.*, 2007b). En México, el índice de mortalidad ha aumentado más de 80% durante los últimos 20 años (Lozano-Ascencio *et al.*, 2009a) y en la actualidad representa el cáncer con mayor incidencia entre las mujeres mexicanas (DGIS, 2011). Los estudios enfocados a caracterizar los factores epidemiológicos del cáncer de mama en las mujeres hispanas son escasos. Es aun más crítica, la disponibilidad de estudios integrando factores epidemiológicos y moleculares en cáncer de mama en la población Hispana. La mayoría de los reportes disponibles en la actualidad son estudios en la comunidad Hispana de los Estados Unidos, que analizan el papel de los factores reproductivos (Risendal *et al.*, 2008b), obesidad (Slattery *et al.*, 2007b), historia familiar de cáncer de mama (Risendal *et al.*, 2008b), entre otros.

Cada vez son más estudios los que apoyan la idea de que la heterogeneidad en el cáncer de mama se debe a diferencias moleculares intrínsecas, que evolucionan desde las primeras alteraciones mamarias e influyen el comportamiento patológico y la respuesta al tratamiento (Perou *et al.*, 2000b). Los estudios poblacionales sugieren que las mujeres hispanas diagnosticadas con cáncer de mama son más propensas a presentar tumores mamarios triple negativo al compararlas con las mujeres blancas no hispanas (Martinez *et al.*, 2007b). Los tumores mamarios tempranos son más propensos a presentar alta proliferación y mayor inestabilidad genómica (Kobayashi, 2008). Esta inestabilidad genómica se correlaciona con grandes aberraciones genómicas, como aquellas que se presentan en las reparaciones deficientes de DSB; las lesiones más riesgosas que sufre el ADN. La proteína RNF8 es una molécula de unión a la cromatina portadora de un dominio FHA y un dominio RING finger (Huen *et al.*, 2007), desempeña una función de ubiquitina-proteína ligasa E3 (Ito *et al.*, 2001). El dominio RING finger es capaz de enlazar proteínas nucleares para la reparación del ADN. Dada la fuerte asociación entre BRCA1 y 53BP1 con los mecanismos de la recombinación homóloga y la unión de extremos no homólogos respectivamente, se ha hipotetizado que ambas proteínas son esenciales en el proceso de reparación de por sus respectivos mecanismos, usando a RNF8 como modulador común.



Se ha establecido que la proteína 53BP1 afecta la estabilidad cromosómica en células deficientes en BRCA1. Asimismo, se demostró que la disminución y/o eliminación de 53BP1 promueve la reactivación de HR (Bunting *et al.*, 2010, Bouwman *et al.*, 2010). Desde su descripción inicial en el 2007, el vínculo existente entre las proteínas RNF8, 53BP1 y BRCA1 ha sido escasamente abordado. Así, se ha descrito el efecto negativo de la inactivación de RNF8 sobre procesos como la espermatogénesis, la recombinación de cambio de clase de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, generando ratones inmunodeficientes (Li *et al.*, 2010, Santos *et al.*, 2010). La deficiencia en RNF8 también aumenta la sensibilidad a radiaciones ionizantes, la inestabilidad genómica y eleva el riesgo de tumorigénesis, por lo que RNF8 se considera un supresor de tumores (Li *et al.*, 2010). Dadas las interacciones moleculares anteriormente descritas y los nuevos hallazgos desprendidos de los estudios funcionales en organismos deficientes en BRCA1, quizás exista una relación más estrecha entre estas tres moléculas. La función de BRCA1 en el cáncer de mama y los efectos adversos de su inactivación en la estabilidad genómica, permiten imaginar un panorama más amplio en la regulación de RNF8 sobre estas proteínas con respecto al cáncer de mama.

### III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

#### 3.1 Hipótesis.

La proteína codificada por el gen *RNF8* es una proteína supresora de tumores y su desregulación estaría asociada con los tumores mamarios más agresivos.

#### 3.2 Objetivo general.

Demostrar que *RNF8* es una proteína supresora de tumores y que su desregulación está asociada con los tumores mamarios más agresivos.

#### 3.3 Objetivos particulares.

- Estimar el nivel de expresión del gen *RNF8* en una submuestra de los casos del “Estudio binacional de cáncer de mama ELLA” en Hermosillo, Sonora.
- Evaluar la asociación entre la edad al momento del diagnóstico, los factores de riesgo reproductivos seleccionados y el perfil de marcadores tumorales (ER, PR, HER2, *Ki67*, *Ciclina B1* y *53BP1*).
- Correlacionar la expresión del gen *RNF8* con la edad al momento del diagnóstico, los factores de riesgo reproductivos seleccionados y el perfil de marcadores tumorales (ER, PR, HER2, *Ki67*, *Ciclina B1* y *53BP1*).

#### **IV. MATERIALES Y MÉTODOS.**

##### **4.1 Participantes.**

Se llevó a cabo un estudio piloto en un total de 57 tejidos fijados en formol y embebidos en parafina (FFPE) de carcinomas de mama invasivo de las participantes del "Estudio Binacional de Cáncer de Mama, ELLA" en la Universidad de Sonora en Hermosillo, Sonora, México. Se incluyeron participantes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo dentro de un periodo de 24 meses previos a otorgar su consentimiento, con ascendencia mexicana, 18 años de edad o más, las cuales dieron por escrito el consentimiento informado. Las participantes fueron excluidas del estudio cuando fueron diagnosticadas previamente con cáncer de mama incluyendo el carcinoma ductal in situ (DCIS), o no estuvieron dispuestas a otorgar su consentimiento para la recolección de tejido tumoral del seno, o no pudieron dar su consentimiento por escrito.

##### **4.2 Consentimiento informado de participantes.**

Se logró obtener el consentimiento por escrito de aproximadamente 180 participantes en el "estudio binacional de cáncer de mama ELLA" (Martínez *et al.*, 2010). Este proceso se llevó a cabo tanto en la oficina del Departamento de Patología del HGZ 2 del IMSS en Hermosillo, Sonora, así como en visitas domiciliarias. En ambos casos, se les explicó a las candidatas a participantes cuales eran las características del estudio y en qué consistiría su participación (ver Anexo 2).

##### **4.3 Cuestionario de factores de riesgo y resumen del historial médico.**

El cuestionario de factores de riesgo (ver Anexo 3) se aplicó a cada una de las participantes que consintió participar en el estudio antes mencionado. Se recabó información sociodemográfica, historial ocupacional, exposición a pesticidas, exposición al tabaco, historial de consumo de alcohol, historial menstrual, historial de embarazos, historial de salud de los senos, historial médico, uso de medicamentos, control de natalidad y uso de hormonas, historial familiar de cáncer, actividad física y

medidas antropométricas. Del historial médico se extrajo la edad al momento del diagnóstico, el estadio del tumor, histología y marcadores tumorales (ER, PR, HER2 y Ki67).

#### **4.4 Colección de material biológico.**

Dentro del estudio ELLA se colectó el tejido FFPE de las participantes (cuando lo tuvieron disponible) que consintieron el uso de este material para hacer estudios inmunohistoquímicos adicionales, así como análisis de macroarreglos de tejido (TMA). De la misma forma, se colectó una muestra de sangre total y/o saliva para el aislamiento de ADN genómico.

#### **4.5 Histología.**

Los tejidos FFPE fueron colectados de acuerdo a los lineamientos institucionales de protección a sujetos humanos y previa firma del consentimiento informado, tras su evaluación patológica y confirmación de al menos 80% de células tumorales en el Laboratorio de Patología del Hospital General de Zona No. 2 (HGZ2), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Hermosillo, Sonora, México. La técnica histológica que se empleó fue la siguiente: generalmente, una vez que los tejidos han sido disectados por el personal médico, son fijados en formol amortiguado al 10% por aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente; posteriormente son transferidos a etanol al 70% por hasta 7 días a 4°C. Los especímenes fijados en alcohol son posteriormente procesados e incluidos en bloques de FFPE. El tamaño óptimo del tejido fue de 3 mm de grueso por 15 mm de largo para una adecuada fijación; se recomienda no exceder los 5 mm de grueso y los 20 mm de largo. Los tejidos fueron seccionados, teñidos en hematoxilina y eosina (H&E) y posteriormente procesados para su análisis inmunohistoquímico.

#### **4.6 Análisis inmunohistoquímicos.**

Para el análisis del panel estándar de marcadores moleculares para cáncer de mama ER, PR, HER2 y Ki67 se utilizaron los sistemas comerciales de la marca Dako, siguiendo las indicaciones del fabricante. Para ello se utilizó una laminilla por marcador, que fue desparafinada y rehidratada, sumergiéndola dos veces en xileno por 5 min, seguido por dos lavados en etanol absoluto por 3 min, dos lavados en etanol al 95% por 3min y un lavado en agua destilada por 30 seg. Posteriormente, se colocó cada laminilla en una solución de recuperación de epítoto precalentada en baño de vapor a 95 °C y se incubó con esa temperatura por 40 min. Se enfriaron las laminillas a temperatura ambiente por 20 min. Se decantó la solución de recuperación de epítoto y se lavaron las laminillas con agua

presencia o ausencia total de tinción. El grado de tinción se evaluó como el porcentaje de las áreas teñidas positivamente dentro de la laminilla. Ésto se cuantificó posteriormente con una escala arbitraria de la intensidad de color (débil, moderado o fuerte), para cada laminilla con tinción positiva.

#### **4.8 Determinación del subtipo molecular del cáncer de mama.**

Los subtipos moleculares de cáncer mama fueron definidos como:

- Luminal A (ER  $\geq$  5% y/o PR  $\geq$  5%), Ki67 < 13% y HER2 0/+.
- Luminal B (ER  $\geq$  5% y/o PR  $\geq$  5%), Ki67 > 13% y HER2 +++.
- HER2 positivo: HER2 +++.
- TNBC (ER < 5% y/o PR < 5%) y HER2 0/+.

#### **4.9 Distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama entre las participantes.**

Las 57 participantes en este estudio fueron distribuidas entre los subtipos intrínsecos de cáncer de mama como sigue: 18 (31.58%) presentaron el subtipo Luminal A, 17 (29.82%) Luminal B, 3 (5.26%) HER2 positivo, 10 (17.54%) TNBC y 9 (15.8%) no fueron clasificadas.

#### **4.10 Aislamiento de ADN.**

El ADN genómico (gDNA) fue aislado a partir de tejido FFPE usando el sistema comercial QIAmp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Chatsworth, CA). Para cada muestra, se usaron 10 cortes de tejido de 10 $\mu$ m de grosor como material inicial, siguiendo el procedimiento indicado por el fabricante sin modificaciones.

#### **4.11 Aislamiento de ARN.**

El ARN total fue aislado a partir de muestras de tejido FFPE usando el sistema comercial RNeasy FFPE kit (Qiagen, Chatsworth, CA). Para cada muestra, se usaron 10 cortes de tejido de 10 $\mu$ m de grosor como material inicial. Se realizaron algunas modificaciones a las instrucciones originales, mismas que se describen a continuación: los cortes de tejido se colocaron dentro de tubos para microcentrifuga de 2 mL y se cerró la tapa; se realizaron dos lavados con xileno a la muestra, cada uno seguido por agitación vigorosa por 10 segundos. Posteriormente, se centrifugó a 15,000 g por 2 minutos a 24 °C; se removió el sobrenadante por pipeteo teniendo el cuidado de no remover el precipitado. Se agregó 1 mL de etanol al 100% al precipitado en dos ocasiones mezclando

destilada. Finalmente, se unieron los anticuerpos correspondientes a cada proteína usando una plantilla de diez pocillos y un soporte de laminillas, que fueron lavadas con solución amortiguadora TBS (“Tris Buffered Saline”) con 1% de albúmina de suero bovino (BSA) y posteriormente montadas con medio de montaje no acuoso Entellan, (MERK, Darmstadt, Alemania).

Se consideró una tinción positiva para ER cuando al menos el 5% de las células fueron positivas a la tinción, al igual que para PR, mientras que HER2 se consideró positivo cuando presentó HER2 +++ (3+), o bien, una amplificación por FISH (del inglés Fluorescence In Situ Hybridization) con un índice > 2. La evaluación de HER2 por IHQ detecta el nivel de esta proteína y representa una prueba indirecta de la sobreexpresión del gen *HER*. El aumento en la cantidad de proteína HER2 promueve una aceleración en la proliferación celular. Cuando se determina un nivel de proteína de HER2 de 0 o 1+, se considera que el gen que le da origen no ha sobre-expresado y se le designa como cáncer de mama HER2 negativo; en los eventos que se presentan niveles de proteína 2+, existe la incertidumbre de considerarlos tumores HER2 positivos o no. Por esta razón, se realiza la evaluación de la amplificación del gen *HER2* por FISH, donde el índice es dado por la amplificación *HER2/CEN-17*. Finalmente, Ki67 se consideró positivo cuando al menos el 13% de las células fueron positivas a la tinción. El valor positivo de Ki67 es indicador de un alto índice mitótico que se ve reflejado en el aumento de la proliferación celular.

#### **4.7 Análisis inmunohistoquímicos para RNF8.**

Las tinciones con Hematoxilina y Eosina se hicieron en secciones de bloques de tejido FFPE de 3µm. Para el análisis de la proteína se usó el anticuerpo policlonal de conejo RNF8 (diluido 1:100; SIGMA-ALDRICH). Las secciones de tejido fueron teñidas en un equipo Discovery XT Automated Immunostainer [Ventana Medical Systems, Inc. (VMSI), Tucson, AZ.]. Todo el procedimiento se desarrolló en este equipo usando reactivos validados por VMSI, incluyendo la deparafinización, el acondicionamiento celular (recuperación de epítipo con solución amortiguadora borato-EDTA), tinción con el primer anticuerpo, detección y amplificación usando estreptavidin-HRP (horseradish peroxidase) biotínilada y el sistema 3,3'-diaminobenzidina (DAB) y la contratinción con Hematoxilina. RNF8 fue detectada usando el anticuerpo secundario borrego anti-conejo y el sistema de detección UltraMap DAB (VMSI). Las imágenes fueron capturadas usando un equipo Aperio ScanScope con el programa de manejo ImageScope (Aperio Technologies, Vista, AZ.). Se registró la

vigorosamente, se centrifugó nuevamente a 15,000 g por 2 minutos a 24 °C y se removió el sobrenadante por pipeteo sin remover el precipitado. Enseguida, los tubos se colocaron en una campana de flujo laminar a temperatura ambiente y se abrió la tapa de los tubos permitiendo que el etanol residual se evaporara. El precipitado fue resuspendido en 240 µL de solución amortiguadora (solución PKD, ver Anexo 7), al cual se le agregaron 15 µL de proteinasa K y se dejó incubar por 48 horas a 55°C, agregando proteinasa K cada 4 horas hasta completar la digestión; posteriormente se realizó otra incubación a 80 °C por 15 minutos.

Después, se agregaron 500 µL de solución RBC (ver Anexo 7), se mezcló el lisado y se transfirió a una columna de eliminación de gDNA dos veces, se centrifugó por 30 segundos a 15,000 g, se desechó la columna y se guardó el filtrado, a este último se le agregaron 1,200 µL de etanol al 100% y se mezcló por pipeteo. Se transfirieron 700 µL de muestra a una columna RNeasy MinElute (QIAGEN, Valencia, CA.), se cerró la tapa de los tubos y se centrifugó por 15 segundos a 15,000 g desechando el filtrado, este proceso se repitió cuantas veces fue necesario para filtrar toda la muestra. Se agregaron 500 µL de solución RPE (ver Anexo 7) a la columna anterior, se cerró la tapa del tubo y se centrifugó por 15 segundos a 15,000 g desechando el filtrado. Nuevamente, se agregaron 500 µL de solución RBC, pero en esta ocasión centrifugando por 2 minutos a 15,000 g desechando el tubo con el filtrado. Se transfirió la columna RNeasy MinElute a un nuevo tubo, se abrió la tapa de la columna y se centrifugó a 15,000 g durante 5 minutos y se eliminó el tubo colector con el filtrado. Finalmente, se colocó la columna RNeasy MinElute en un nuevo tubo colector y se agregaron 14 µL de agua libre de RNasas directamente sobre la membrana de la columna, se cerró la tapa de los tubos y se incubó por 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se centrifugó por 2 minutos a 15,000 g para separar el ARN total. La concentración del ARN total se determinó por espectrofotometría (BioPhotometer, Eppendorf, Hamburgo, Alemania), justo antes de la transcripción reversa (RT).

#### **4.12 Genotipificación de *RNF8*.**

La genotipificación de *RNF8* (rs195382) se realizó usando TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA). Los componentes de la reacción incluyeron TaqMan Genotyping Master Mix (12.5 µL), 40x TaqMan *RNF8* SNP Genotyping Assay Mix [sonda] (0.63 µL) y gDNA (20 ng en 11.87 µL de dH<sub>2</sub>O) para una reacción de 25 µL. Las condiciones de amplificación fueron una etapa inicial a 95°C por 10 minutos, seguido por 40 ciclos de desnaturalización a 92°C por 15 segundos y

una etapa de alineación/extensión a 58°C por 1 minuto. La placa fue leída y analizada usando un equipo ABI Prism 7700 Sequence Detector (Applied Biosystems, Foster City, CA). Los genotipos fueron determinados calculando la relación alelo 1/alelo 2. Las muestras con relaciones >5 fueron consideradas homocigoto para el alelo 1 (AA), las relaciones < 0.1 fueron consideradas homocigoto para el alelo 2 (TT) y las relaciones entre 0.1 y 5 fueron consideradas heterocigoto (AT).

#### **4.13 Análisis de la alteración en el número de copias en TNBC dependiente de *RNF8*.**

Recientemente se ha publicado un estudio sobre la alteración en el número de copias de algunos *loci* en el genoma y su asociación con los subtipos intrínsecos de cáncer de mama (Thompson *et al.*, 2011), que pudiera ser empleado como un patrón de desbalance en el número de copias (CNI). En este trabajo, usamos la información previamente generada por el grupo de la Dra. Thompson para analizar el CNI de los subtipos de cáncer de mama en respuesta al aumento en el número de copias del *locus 6p21.3* que incluye al gen *RNF8*. La comparación de los patrones de CN entre los diferentes grupos demográficos, clínicos y subtipos moleculares se realizó con la prueba exacta de Fisher, la prueba  $\chi^2$  o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon; en algunos casos, con permutaciones aleatorias de las muestras para incorporar un ajuste FDR (False Discovery Rate) para comparaciones múltiples.

#### **4.14 Análisis de expresión genética.**

La RT se realizó con el sistema comercial RT<sup>2</sup>HT First Strand Kit (SA Biosciences, Frederick, MD). Se diseñó la reacción para obtener una concentración final de 6.25 ng/ $\mu$ L de ADN complementario (cDNA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Posteriormente, se preamplificó por PCR-multiplex (duplex) con las sondas *RNF8* (Hs00187634\_m1), *KI67* (Hs01032443\_m1), ciclina *D1* (Hs00765553\_m1) y ciclina *B1* (Hs99999188\_m1) como genes problema y *PRPLPO*, *GAPDH* y *GUSB* como genes de referencia. Las reacciones contenían 12.5  $\mu$ L de 2X Applied Biosystems TaqMan PreAmp Master Mix, 3.125  $\mu$ L de cada sonda de interés y 6.25  $\mu$ L de cDNA (39.0 ng) para una reacción de 25  $\mu$ L. Las condiciones de amplificación fueron una etapa inicial a 95°C por 10 minutos, seguido por 14 ciclos de desnaturalización a 95°C por 15 segundos y una etapa de alineación/extensión a 60°C por 4 minutos. Las reacciones se corrieron en un termociclador (Vapo.protect, Eppendorf, Hamburgo, Alemania).



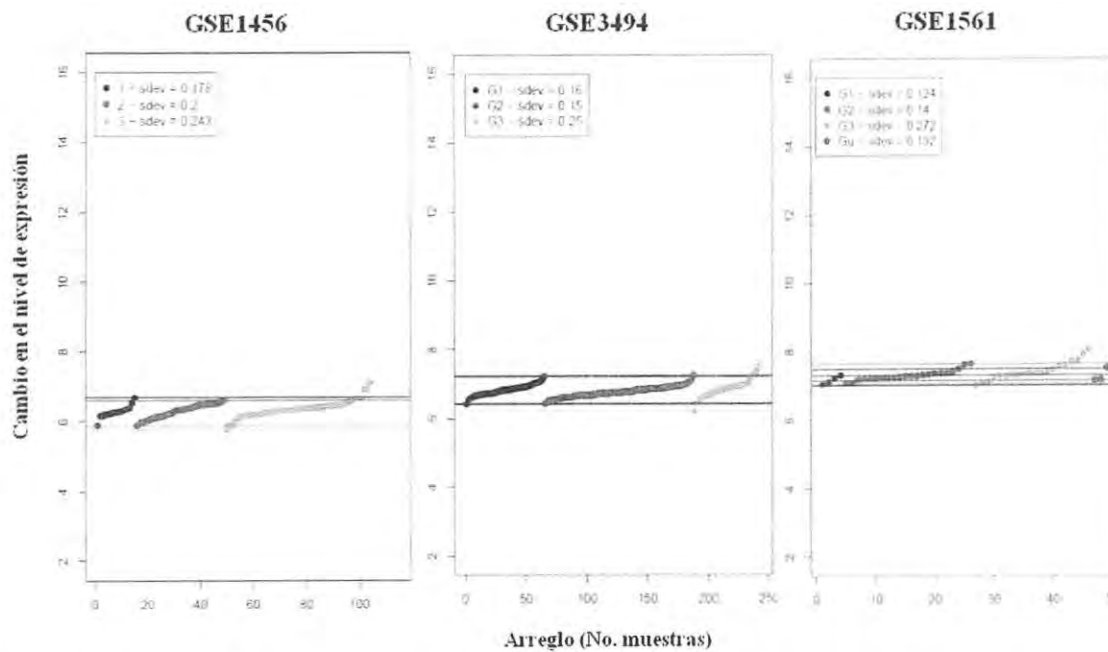
Finalmente, se realizó la cuantificación relativa por reacción en cadena de la polimerasa (RQ-PCR) usando 12.5  $\mu\text{L}$  2X QuantiFast Probe PCR Master Mix (Qiagen, Chatsworth, CA), 1.25  $\mu\text{L}$  de cada sonda (20X), 6.25  $\mu\text{L}$  de producto de preamplificación y  $\text{dH}_2\text{O}$  c.b.p 25  $\mu\text{L}$ . Las condiciones de amplificación fueron una etapa inicial a 95°C por 10 minutos, seguido por 40 ciclos de desnaturalización a 92°C por 15 segundos y una etapa de alineación/extensión a 58°C por 1 minuto. La placa se corrió en un equipo ABI PRISM 7700 Sequence Detector (Applied Biosystems, Foster City, CA). Los datos se analizaron usando el método  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  (Livak y Schmittgen, 2001).

#### **4.15 Expresión de *RNF8* en conjunto de datos GEO.**

Los conjuntos de datos GEO (Gene Expression Omnibus) GSE1456 (Pawitan *et al.*, 2005), GSE1561 (Farmer *et al.*, 2005) y GSE3494 (Miller *et al.*, 2005) fueron utilizados para investigar la expresión genética diferencial de *RNF8* entre los tumores mamarios humanos invasivos de diferentes grados nucleares. Los datos crudos y las anotaciones clínicas asociadas de esos experimentos con arreglos de Affymetrix<sup>®</sup> (Santa Clara, CA) fueron descargados de GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). Los datos fueron analizados usando módulos de BioConductor (<http://www.bioconductor.org>). El módulo de Affymetrix<sup>®</sup> de BioConductor se usó para eliminar el ruido del fondo, la normalización de los cuantiles se realizó usando el algoritmo Robust MultiChip (RMA). El análisis del control de calidad se hizo en los chips que incluyeron gráficas de correlación, gráficas de densidad, cajas de bigotes y análisis de la degradación del ARN. Los valores de varias sondas fueron promediados para cada gen. Se usó el ANOVA para estimar la expresión diferencial genética entre muestras y grupos. El módulo Limma de BioConductor se usó para obtener un método bayesiano empírico para mejorar la estimación de la varianza y la corrección de las pruebas de hipótesis múltiples por el método (FDR) (Benjamini y Hochberg, 1995). Se considera que los genes con una  $p < 0.05$  y  $B$  (log de la probabilidad de que un gen sea diferencialmente expresado)  $> 3$  tienen una diferencia significativa en la expresión media entre dos grupos (Di Rienzo, 2008).

Dado que las muestras con grado 3 muestran varianza intragrupal en los tres conjuntos de datos, las muestras dentro del grupo se dividieron en grupos de expresión “regular” y expresión “alta”. Las muestras con grado 3 que mostraron expresión más elevada que las muestras con grado 1 y 2 se consideraron pertenecientes al grupo de alta expresión. Para ello, las muestras fueron ordenadas por el valor de la expresión y las gráficas de puntos fueron utilizadas para decidir el punto de corte. No hay

una gran diferencia entre las muestras, pero de esta forma las pudimos dividir en dos grupos. Se aplicó el ANOVA a estos dos grupos en cada conjunto de datos para averiguar si existe un cambio estadísticamente significativo en la expresión de *RNF8* entre los dos grupos y si existen otros genes que puedan distinguir entre estos dos grupos (Figura 10).



**Figura 10.** Expresión de *RNF8* por grado nuclear en tres conjuntos de datos analizados. Los números 1, 2 y 3 y/o G1, G2 y G3 se emplearon para indicar el Grado Nuclear correspondiente; Gu se usó para indicar Grado Nuclear No Determinado.

#### 4.16 Análisis estadísticos.

La expresión genética a nivel ARNm fue analizada contra los marcadores tumorales, subtipo molecular de cáncer de mama (para tal efecto se consideraron tres subtipos moleculares Luminal (ER+ y/o PR+), HER2 positivo (HER2 +++)) y TNBC (ER-, PR- y HER2 0/+), edad al momento del diagnóstico, edad al inicio de la menopausia, genotipo, grado nuclear y estadio TNM. Se categorizó la expresión genética como baja y alta expresión en referencia a la mediana de la expresión para cada gen analizado. La expresión igual o menor que la mediana fue considerada como alta expresión y la expresión mayor que la mediana fue considerada baja expresión. Las diferencias en las proporciones fueron analizadas por Fisher's exact test. Todos los análisis se realizaron con el programa STATA, versión 11.0.

## V. RESULTADOS.

### 5.1 Características epidemiológicas y clínico-patológicas de las participantes.

Las participantes del “Estudio Binacional de Cáncer de Mama ELLA” que fueron elegibles para formar parte de este trabajo, presentaron las características epidemiológicas que se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características epidemiológicas de las participantes.

Característica	n ± EE	Intervalo
Edad al diagnóstico (años)	52.6 ± 1.7	(23-83)
Edad al último período (años)	46.5 ± 1.0	(29-59)
Edad al primer período (años)	13.1 ± 0.2	(8.5-16)
Característica	n (%)	
<b>Estado menopáusico al diagnóstico:</b>		
Pre-menopausia	20 (35.1)	
Pos-menopausia	37 (64.9)	
<b>Alumbramiento:</b>		
Si	53 (92.98)	
No	1 (1.75)	
Desconocido	3 (5.26)	
<b>Amamantamiento:</b>		
Si	53 (92.98)	
No	1 (1.75)	
Desconocido	3 (5.26)	
<b>Uso de anticonceptivos:</b>		
Si	25 (43.86)	
No	29 (50.87)	
Desconocido	3 (5.26)	
<b>Terapia de reemplazo hormonal:</b>		
Si	10 (17.54)	
No	44 (77.19)	
Desconocido	3 (5.26)	
<b>Mamografía previa:</b>		
Si	16 (28.07)	
No	38 (66.67)	
Desconocido	3 (5.26)	
<b>Historia familiar de cáncer de mama:</b>		
Si	4 (7.02)	
No	49 (85.96)	
Desconocido	4 (7.02)	

Asimismo, estas participantes fueron afectadas en su mayoría, por el carcinoma ductal invasor; cuyas características clínico-patológicas presentaron una distribución diferencial en cada una de las variables evaluadas. Las características de los tumores se describen en la Tabla 3.

**Tabla 3. Características clínico-patológicas de los carcinomas analizados.**

Característica	Frecuencia	%
<b>Estadio patológico:</b>		
I	5	8.77
IIA	9	15.79
IIB	14	24.56
IIIA	10	17.54
IIIB	5	8.77
IIIC	4	7.02
No documentado	10	17.54
<b>Grado nuclear (SBR)*:</b>		
1	4	7.02
2	15	26.32
3	14	24.56
No documentado	24	42.10
<b>Subtipo de cáncer de mama:</b>		
Luminal	30	52.63
HER2+	9	15.79
TNBC	10	17.54
No documentado	8	14.04

Nota: (SBR)\* Determinación del grado nuclear por el sistema Scarff-Bloom-Richardson

### 5.2 Genotipificación de *RNF8*.

Se analizaron 72 muestras de ADN genómico aisladas a partir de saliva de participantes en el estudio binacional de cáncer de mama ELLA en Hermosillo, Sonora. Se encontró que 67 (93.06%) fueron homocigotos para el alelo A y 5 (6.94%) fueron heterocigotos (AT). No se encontró entre las participantes el genotipo mutante (TT).

### 5.3 Análisis del número de copias (CNA).

Al analizar el número de copias en una población de 971 casos de cáncer de mama con tumores en los estadios I y II (Thompson *et al.*, 2011), se encontró asociación significativa entre la amplificación de la región que contiene a *RNF8* (6p21.3) y el subtipo molecular triple negativo ( $p < 0.0001$ ), grado nuclear III ( $p=0.0017$ ). La asociación entre la amplificación de la región de *RNF8* y los tumores  $\geq 2$  cm estuvo en el límite de la significancia ( $p=0.051$ ), mientras que no hubo asociación con los nódulos negativos (ver Tabla 4).

Tabla 4. Análisis del número de copias del locus *6p21.3*.

Característica	Normal n (%)	Amplificación n (%)	Fisher test p-value	
<b>Subtipo Molecular</b>	ER+, KI67 Low	385 (99)	4 (1)	
	ER+, KI67 High	148 (95)	8 (5)	
	Her2+	150 (95)	8 (5)	
	TNBC	155 (84.2)	<b>29 (15.8)</b>	<b>p&lt;0.0001</b>
	NA	82 (87.6)	2 (2.4)	
<b>G. Nuclear</b>	<b>Grado III</b>	308 (91.7)	<b>28 (8.3)</b>	<b>p=0.00167</b>
	Grado I-II	550 (96.7)	19 (3.3)	
	NA	62 (94)	4 (6)	
<b>Tamaño</b>	<2 cm	543 (96)	23 (4)	
	>=2 cm	343 (93)	26 (7)	p= 0.05126
	NA	34 (94.4)	2 (5.6)	
<b>Nódulos</b>	Negativo	532 (94.2)	33 (5.8)	p= 0.2967
	Positivo	367 (95.8)	16 (4.2)	
	NA	21 (91.3)	2 (8.7)	

De igual forma, al analizar la inestabilidad genética entre los tumores triple negativos se encontró una asociación significativa entre la amplificación del locus *6p21.3* y las amplificaciones y deleciones cromosómicas (FDR<0.01) incluyendo las deleciones en *4p, 5q* y *8p* y las amplificaciones de *6p, 8q* y *19q*. Adicionalmente, se encontró que la amplificación de *6p21.3* es no significativamente ( $p=0.2$ ) ~2 veces más posible que se presente en una mujer afroamericana, comparada con las mujeres hispanas y blancas no hispanas.

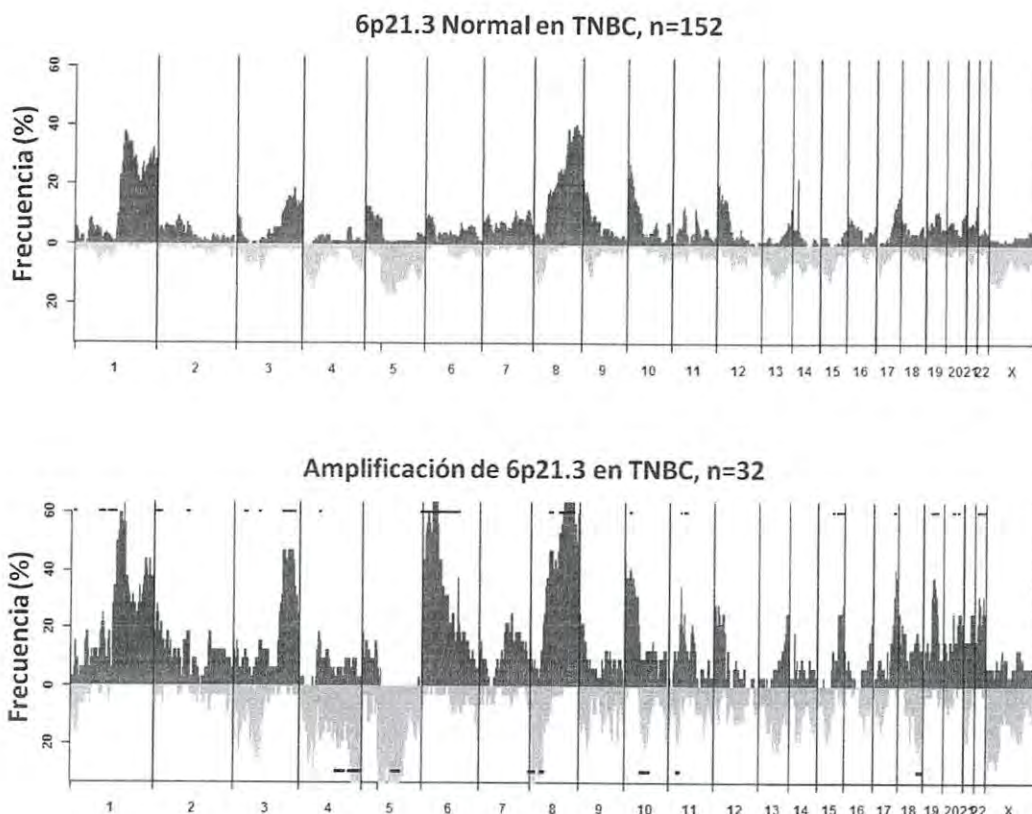


Figura 11. Inestabilidad genómica dependiente de la amplificación de *RNF8* en TNBC. La amplificación del número de copias de *RNF8* en TNBC se asoció con un aumento en la inestabilidad genómica, representada por deleciones (4q, 5q, 8p) y amplificaciones (6p, 8q, 19q) cromosómicas observadas en tumores con características tipo-basal (FDR<0.01). Las líneas negras horizontales en la parte superior e inferior de los paneles denotan regiones mostrando frecuencias de ganancia y pérdida significativas.

#### 5.4 Expresión génica.

Se analizó el efecto de la expresión del gen *RNF8* a nivel de ARNm en 57 tejidos mamarios tumorales FFPE y su expresión se normalizó con los tejidos de baja expresión basados en la mediana de la misma. Se encontró que los genes evaluados, incluyendo el gen *RNF8* exhiben variación en la expresión entre los tumores mamarios humanos. La diferencia de la mediana entre los tumores de alta y baja expresión fue de 3.8 para *RNF8*, 7.3 para *53BP1*, 7.4 para *CBI* y 13.6 para *Ki67* (ver Figura 12).

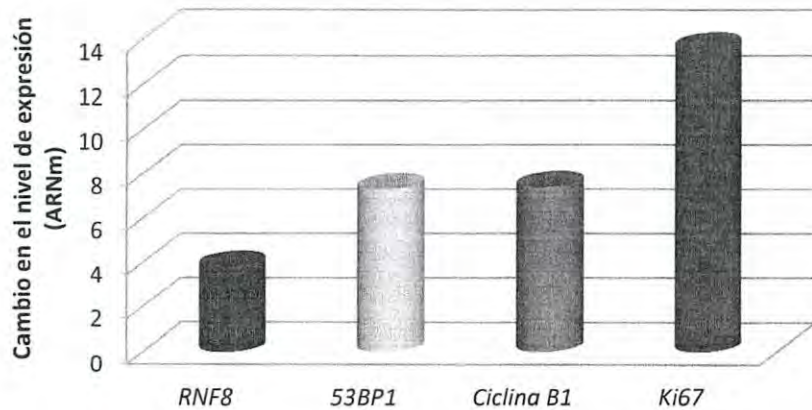


Figura 12. Heterogeneidad en la expresión de los genes participantes en la DDR y en los marcadores de proliferación en casos de cáncer de mama.

### 5.5 El complejo RNF8 alto/53BP1 bajo está asociado con el fenotipo tumoral de alta proliferación.

En los tumores donde está presente el efecto combinado *RNF8* alto/*53BP1* bajo se presenta también un aumento en la expresión de *Ki67* ( $p=0.028$ ), que es un indicador de aumento en la proliferación. Adicionalmente, los tumores que expresaron altos niveles de *Ki67* se asociaron con aquellos que expresaron altos niveles de *CBI* ( $p=0.003$ ), como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Asociaciones estadísticas entre expresión de genes y marcadores tumorales.

Tumores de alta proliferación
RNF8 ↑ /53BP1 ↓: Ki67 ↑ ( $p=0.028$ ), Cyclina B1 ↑ ( $p=0.003$ )
Tumores de baja proliferación
RNF8 ↓ /53BP1 ↓: Ki67 (ARNm) ↓ ( $p=0.028$ ), Cyclina B1 ↓ ( $p=0.037$ ), ER + ( $p=0.020$ ), PR+ ( $p=0.039$ ), Ki67 (IHQ) ↑ ( $p=0.012$ ), Subtipo Luminal ( $p=0.055$ )
53BP1 ↓: Ki67 ↓ ( $p=0.003$ ), Cyclina B1 ↓ ( $p=0.035$ ), PR + ( $p=0.035$ ), Subtipo Luminal ( $p=0.031$ )
RNF8 ↓: Ki67 ↓ ( $p=0.017$ ), Cyclina B1 ↓ ( $p=0.035$ ), ER + ( $p=0.048$ ), Ki67 (IHQ) ↑ ( $p=0.010$ )

### 5.6 El complejo RNF8 bajo/53BP1 bajo está asociado con el fenotipo tumoral de baja proliferación.

Los tumores con baja expresión de *RNF8* se asociaron con los que presentaron baja expresión en *Ki67* ( $p=0.017$ ), bajo *CBI* ( $p=0.035$ ) y fue independiente de la expresión de *53BP1* ( $p=0.115$ ) (Tabla 5). Adicionalmente, encontramos que los tumores que presentan baja expresión de *53BP1* fueron

asociados con el subtipo Luminal de cáncer de mama ( $p=0.031$ ). Además, los tumores con el efecto combinado *RNF8* bajo/*53BP1* bajo mostraron una asociación con bajos niveles de *CBI* ( $p=0.037$ ). Concordando con los resultados anteriores, encontramos una fuerte asociación entre los tumores expresando bajos niveles de *53BP1* y aquellos que expresan bajo *Ki67* ( $p=0.003$ ) y bajo *CBI* ( $p=0.035$ ).

Otras asociaciones moleculares relevantes para el estudio no fueron significativas. Por ejemplo, la asociación entre la disminución en la expresión de *RNF8* y el subtipo Luminal presenta una tendencia adecuada pero su relación fue no significativa ( $p=0.433$ ). De igual forma, la combinación de *RNF8/53BP1* desregulados se asoció no significativamente ( $p=0.055$ ) con el subtipo Luminal, comportamiento que fue diferente para *53BP1* de forma independiente. En la Tabla 6, se presentan otras asociaciones que no fueron estadísticamente significativas, el compendio de los análisis estadísticos se encuentra en el Anexo 4.

Tabla 6. Comparaciones epidemiológicas y moleculares no significativas.

Expresión (ARNm)	Factores epidemiológicos y marcadores tumorales (IHQ), p-value								
	ER	PR	HER2	Ki67	Estadio	Grado Nuclear	Subtipo	Edad Diag	Edad Meno
<b>RNF8</b>		0.365	1.000		1.000	0.710	0.433	0.227	0.372
<b>53BP1</b>	0.384		0.724	1.000	1.000	0.606		0.663	0.889
<b>Ki67</b>	0.270	0.768	0.726	1.000	0.561	0.887	0.146	0.169	0.192
<b>CyB1</b>	0.403	1.000	0.714	0.581	0.373	1.000	0.720	0.854	0.118
<b>RNF8/53BP1</b>					0.722	0.850	0.055	0.713	0.078
<b>Ki67/CyB1</b>	0.229	0.946	0.402	0.898	0.262	0.296	0.236	0.838	0.451

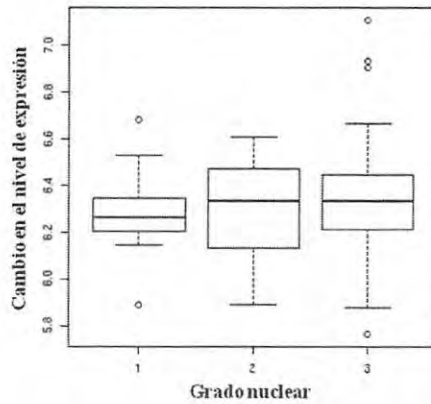
### 5.7 Análisis de la expresión genética de *RNF8* en conjuntos de datos disponibles públicamente.

El ANOVA entre los grados nucleares (1, 2 y 3) no mostró un cambio significativo para la expresión del gen *RNF8*. Esto se debe al pequeño porcentaje de muestras con grado 3 exhibiendo sobreexpresión en *RNF8*. Sin embargo, este aumento no es evidente en las muestras con grado 1 y 2.

Conjuntos de datos analizados:

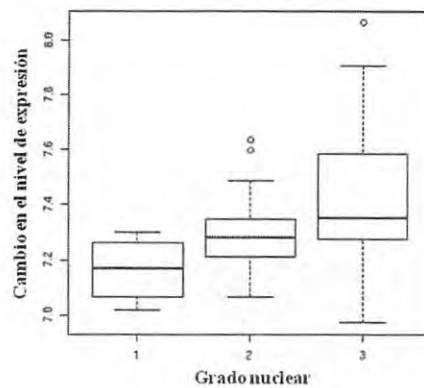


**GSE 1456.** Se analizaron 15 muestras con grado 1, 34 muestras con grado 2 y 55 muestras con grado 3, dentro de las cuales hubo tres (5.45 %) muestras con grado 3 que calificaron como muestras de alta expresión. En el diagrama de cajas y bigotes, las cajas no muestran que el grado 3 tenga una distribución mayor. Esto se debe a que las cajas se basan en el intervalo intercuartil y dado que existen pocos casos con grado 3 con un valor elevado, este intervalo es en realidad menor que el intervalo en los casos con grado 2. Los puntos en el grado 3 muestran los valores extremos de nuestro interés(Figura 13).



**Figura13.** Expresión de *RNF8* por grado nuclear paraGSE1456.

**GSE1561.** En este caso el diagrama de cajas y bigotes luce mejor. Aquí se analizaron 4 muestras grado 1, 22 muestras grado 2 y 20 muestras grado 3. El 20% de las muestras grado 3 presentó alta expresión de *RNF8*(Figura 14).



**Figura14.** Expresión de *RNF8* por grado nuclear paraGSE1561.

GSE3494. De igual forma en este conjunto de datos el 7.7 % de las muestras con grado 3 presentó alta expresión. Se analizaron 64 muestras grado 1, 125 muestras grado 2 y 52 muestras grado 3 (Figura 15).

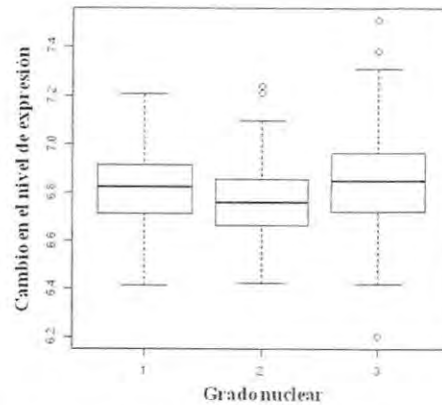






Figura 15. Expresión de *RNF8* por grado nuclear para GSE3494.

En conjunto con *RNF8*, encontramos solo al gen *CDC42* cuyo aumento en la expresión es estadísticamente significativo y común entre los conjuntos de datos analizados.

### 5.8 Análisis de la expresión de *RNF8* a nivel proteína.

Como prueba preliminar, se observaron las 57 piezas tumorales fijadas en formalina y embebidas en parafina, se eligieron los bloques que presentaron mayor cantidad de células y mayor nitidez en su tinción con Hematoxilina y Eosina. Las doce muestras elegidas se usaron para buscar eventos mitóticos relacionados con inestabilidad genómica. En la Tabla 7, se aprecia una mayor cantidad de eventos aberrantes (células con núcleos multipolares y cromatina periférica) en los tumores mamarios triple negativo, sugiriendo un mayor daño al sistema de reparación del ADN.

Tabla 7. Figuras mitóticas por subtipo molecular.

Subtipo	Tinción con el anticuerpo para <i>RNF8</i> (Media)*			
	Mitosis	Citoquinesis	Núcleo Multipolar	Cromatina periférica
				
Luminal A (n=3)	0	0	0	0
Luminal B (n=6)	55.75	14.75	1.5	13
TNBC (n=3)	185.33	24.33	7	50.33

\*Resultaos preliminares

## VI. DISCUSIÓN.

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres de México y los Estados Unidos (Jemal *et al.*, 2010). El desarrollo de la ciencia y la tecnología ha permitido identificar distintas características patológicas y moleculares entre los tumores mamarios humanos. De esta forma se han identificado los subtipos intrínsecos de cáncer mamario, que incluyen los subtipos Luminal A, Luminal B, HER2+ y tipo basal/triple negativo (Perou *et al.*, 2000b). Este último, presenta las características más agresivas de los tumores mamarios, pues no responde a la terapia hormonal, ni es efectiva la terapia inmunológica. Este tipo de cáncer representa el 15% del total de los casos de cáncer de mama (Bauer *et al.*, 2007a). Sin embargo, nuevos datos sugieren que en la población mexicana la incidencia se eleva al 23% (Lara-Medina *et al.*, 2011), agravando aun más la situación de esta población.

Los resultados del estudio binacional de cáncer de mama ELLA, parecen estar más relacionados con el 15% de prevalencia en TNBC (*Resultados no publicados*), al igual que en este estudio (submuestra del estudio ELLA). En nuestro estudio, no encontramos asociación estadística entre TNBC y la edad al momento del diagnóstico, la edad al inicio de la menopausia o el grado nuclear, este resultado puede haber sido influenciado por el limitado número de muestras que fueron evaluadas, ya que estas asociaciones tienden a la significancia. De forma opuesta, un estudio similar reporta una relación estadística positiva entre el TNBC y edad temprana al diagnóstico, mujeres premenopausicas y alto grado histológico (Lara-Medina *et al.*, 2011). Estos tumores, son más propensos a desarrollar alta proliferación y mayor inestabilidad genómica (Kobayashi, 2008), que está correlacionada con un extensas aberraciones cromosómicas (Thompson *et al.*, 2011), como las que se presentan después de la alteración de la reparación del rompimiento del ADN de doble cadena, la más riesgosa de las lesiones del ADN (Mailand *et al.*, 2007).

Las características moleculares (Takano *et al.*, 2004), su ubicación en la vía de respuesta al daño del ADN (Kolas *et al.*, 2007) y su implicación en la reparación del ADN (Huen *et al.*, 2007), hacen de *RNF8* un candidato idóneo para la evaluación de posibles mutaciones y sus efectos en la restauración del ADN. Considerando esta información, se diseñaron un par de mutaciones en residuos conservados en los dominios RING finger (C403S) y FHA (R42A). Se determinó que *RNF8* funciona como un vínculo molecular que ejerce por un lado la fosforilación de proteínas por medio de su dominio FHA y por el otro su ubiquitinación a través del dominio RING finger, ambas actividades esenciales para el montaje y mantenimiento de la respuesta al daño del ADN (Huen *et al.*, 2007, Kolas *et al.*, 2007, Peuscher y Jacobs, 2011), característica que entre los organismos metazoarios comparte solamente con la proteína *CHFR* (Brooks *et al.*, 2008), que ha mostrado su desregulación en diferentes carcinomas humanos (Leong *et al.*, 2011). Sin embargo, ninguna de las mutaciones expuestas en *RNF8* ha sido detectadas en humanos (Science *et al.*, 1996-2011), por lo que se han realizado un par de experimentos en búsqueda de otras posibles mutaciones sensibles para los humanos.

En nuestro laboratorio, buscamos la frecuencia del SNP “rs195382” en nuestra población de estudio. Sin embargo, no encontramos individuos con el fenotipo mutante (TT), de cualquier forma, nueva información disponible indica que este SNP no provoca un cambio en los residuos de aminoácidos (Applied Biosystems, Foster City, CA). Implicando que no habría un efecto en la capacidad de ubiquitinación de *RNF8*. En el Norte de Finlandia se desarrolló un estudio en familias con miembros afectados por el cáncer de mama, donde usando un razonamiento similar, se buscaron mutaciones en los genes *RNF8*, *UBC13* y *MMS2*. El análisis de las mutaciones reveló varias alteraciones en *RNF8* y *UBC13*, aunque ninguna de ellas se asoció significativamente con la susceptibilidad al cáncer de mama (Vuorela *et al.*, 2011). Lo que parece confirmar que las mutaciones somáticas no son la causa de la relación de *RNF8* con el cáncer.

Por otra parte, hallazgos adicionales en este estudio mostraron un aumento significativo en el número de copias (CNA) del *locus* de *RNF8* 6p21.3 para los tumores mamarios humanos con subtipo TNBC y los que presentan alto grado nuclear. Otros cambios cromosómicos importantes en los tumores TNBC con el *locus* 6p21.3 amplificado, muestran entre otras, deleciones en el *loci* 4p, 5q y 8p y amplificaciones del *loci* 6p, 8q y 19q, que han sido previamente relacionadas con tumores mamarios con características tipo basales (Vincent-Salomon *et al.*, 2007, Bertucci *et al.*, 2006). El desbalance en el número de copias de estas regiones cromosómicas confirma la inestabilidad genómica presente en estos tumores. Un mayor número de copias de *RNF8* en el cáncer de mama triple negativo y su asociación con la inestabilidad genómica representa un indicador importante del vínculo directo que existe entre *RNF8* y el desarrollo del cáncer de mama.

Explorando las implicaciones de la amplificación del gen *RNF8* sobre estabilidad de otros genes, encontramos que posiblemente genes codificantes para proteínas del DDR como *MDC1* (6p21.3), *RNF168* (3q29) y *53BP1* (15q15.3-q21) hayan amplificado como consecuencia del cambio en *RNF8*. Sin embargo, otros genes que podrían haber mostrado alteración en su número de copias como *UBC13* (12q22), *ATM* (11q22.3-q23), *H2AX* (11q23.3) entre otros, no presentaron modificaciones. Este fenómeno puede explicarse por otras formas de regulación, como las modificaciones epigenéticas y la regulación postranscripcional, como *BRCA1* que no presentó alteración en el número de copias, pero existe un gran número de estudios que confirman su mutación (Antoniou *et al.*, 2003, Peto *et al.*, 1999) y la metilación (Veeck *et al.*, 2010, Catteau *et al.*, 1999) de su promotor en tumores mamarios humanos.

Nuestros análisis muestran que entre algunos tumores mamarios humanos *RNF8* se expresa diferencialmente y esta característica es positivamente asociada con marcadores de proliferación como *Ki67* y *CBI*. Cabe señalar que en nuestros resultados parece haber datos contradictorios en torno a la

implicación de la asociación de *Ki67* a nivel ARNm y *Ki67* a nivel proteína (IHQ) con el resto de las variables evaluadas (ver Tabla 6). En realidad, la asociación entre *Ki67* (ARNm)/*Ki67* (IHQ) no es significativa ( $p=1$ ), en este sentido, existe una serie de estudios en donde se establece que no se ha logrado la estandarización para la determinación de *Ki67* por IHQ (Colozza *et al.*, 2010, Dowsett *et al.*, 2009, Yerushalmi *et al.*, 2010), por lo que se ha optado por utilizar los valores de este a nivel de expresión genética.

Cuando las células del carcinoma mamario necesitan reparar los rompimientos de doble cadena (DSB) del ADN, se prioriza su reparación a través de recombinación homóloga sobre el mecanismo alternativo unión de extremos no homólogos (Mao *et al.*, 2009). Debido a la fuerte asociación entre BRCA1 y HR (Scully *et al.*, 1997), así como entre 53BP1 y NHEJ (Nakamura *et al.*, 2006), podemos asumir que ambas proteínas son esenciales para sus respectivos mecanismos de reparación del ADN, teniendo a RNF8 como mediador común superior en la vía de reparación (Kolas *et al.*, 2007). Estos mecanismos podrían ser guiados por una interacción directa entre H2AX poliubiquitinado y el complejo A para el caso de BRCA1 (Yan y Jetten, 2008), mientras que el mecanismo exacto para el reclutamiento de 53BP1 por medio de la activación de RNF8 permanece incierto, aunque parece haber una interacción indirecta con H2AX poliubiquitinado (Mailand *et al.*, 2007).

Se ha establecido la capacidad de RNF8 para promover NHEJ a través de 53BP1 en los extremos de los telómeros desprotegidos (Peuscher y Jacobs, 2011), donde aparentemente RNF8 no desarrolla alguna función directa sobre la reparación por la vía no homóloga. Esta función recae en 53BP1, que aumenta la movilidad de la cromatina dañada promoviendo que dos telómeros dañados se encuentren entre sí (Peuscher y Jacobs, 2011). De esta forma, se favorece la reparación del ADN por NHEJ altamente propensa a errores, esta característica podría estar relacionada con el desarrollo del cáncer dado su concomitante inducción de la inestabilidad genómica (Peuscher y Jacobs, 2011).

Una explicación alternativa del Dr. Bunting y colaboradores, establece que la unión de 53BP1 a las cromátidas rotas en células deficientes en BRCA1 interfiere con la HR no por NHEJ *per se*, sino bloqueando parcialmente la resección del ADN dependiente de ATM, que es necesario para la reparación vía HR (Bunting *et al.*, 2010). Acorde con esta idea, otro estudio mostró que en ausencia de BRCA1 las células embrionarias troncales (ES) se acumulan en la fase G2 del ciclo celular, que refleja una respuesta inducida por la acumulación de ADN no reparado. Esta detención del ciclo celular en G2 desaparece en las células carentes de 53BP1, pero no en las carentes de p53, lo que sugiere una activación del punto de control dependiente de ATM para el cuál 53BP1 resulta esencial (Bouwman *et al.*, 2010). Adicionalmente ese estudio mostró un aumento en la expresión de *53BP1* en células carentes de BRCA1, reflejando posiblemente un intento de la célula por reparar los defectos del ADN por cualquier medio, generando mayor inestabilidad genómica en el intento.

Ambas ideas son válidas y funcionales desde el punto de vista de este trabajo. Consecuente con la función de RNF8 en la vía de reparación del ADN, se ha establecido ya en varios trabajos la dependencia de las moléculas mediadoras como MDC1 y RNF8 de la activación de la proteína ATM. Asimismo, se ha demostrado que la actividad de 53BP1 es dependiente de la ubiquitinación por el complejo de RNF8. De esta forma, no encontramos oposición con la idea de que 53BP1 sea la molécula operadora de la inestabilidad genómica. De igual manera, no vemos como este mecanismo se oponga a la dependencia de ATM. La idea que parece errada, es asumir que la inhibición de ATM podría representar un blanco farmacológico de segunda línea de quimioterapia para tratar a los tumores resistentes a los inhibidores de PARP. Aunque los inhibidores de ATM pudieran resensibilizar a los tumores deficientes en BRCA1, ATM es una molécula que tiene cientos de interacciones con moléculas de esta y otras vías metabólicas en la célula (Matsuoka *et al.*, 2007), lo que la convierte en un desastre potencial al no poder controlar los efectos secundarios de esta estrategia.

Por el contrario, las interacciones conocidas de RNF8 se concentran en torno a la vía de reparación del ADN, lo que la hace al momento un mejor blanco potencial para el tratamiento de individuos con deficiencias en BRCA1. Nuestros resultados sugieren que *RNF8* también juega un papel en el balance de la agresividad de los tumores mamarios. Primero, la disminución en la expresión de *RNF8* independiente del status de *53BP1* se asoció con los tumores de baja proliferación (Figura 13). Después, los tumores mostrando sobrerregulación de *RNF8* y desregulación de *53BP1* se asociaron con los tumores altamente proliferativos (Figura 13). Se ha sugerido que la reducción en la expresión de *53BP1* entre algunos tumores mamarios humanos triple negativos y en los deficientes en BRCA está relacionada con la selección positiva para la pérdida de función en esos tumores, que pudiera ser una estrategia para promover la supervivencia en las células deficientes en BRCA1 después de haber recibido daño al ADN (Bouwman *et al.*, 2010). Desafortunadamente, las pacientes con cáncer de mama negativas a *53BP1* están asociadas con una mayor propensión a metástasis y una significativa menor supervivencia (Lowndes, 2010).

Hemos mostrado que la desregulación de RNF8/53BP1 tiende a asociarse con el subtipo Luminal A de cáncer de mama (dada la disminución en la expresión de *Ki67*), fortaleciendo este hallazgo al asociarse con los tumores de baja proliferación. Como se mencionó, RNF8 actúa como un mediador de BRCA1 y 53BP1 en esta vía de reparación del ADN: *RNF8* sobrerregulado controla la formación de IRIF en los sitios de ADN dañado, en este escenario, podría reclutar 53BP1, pero esta proteína es frecuentemente escasa en los tumores TNBC (Bouwman *et al.*, 2010). Aparentemente la ausencia de 53BP1 resuelve los defectos en HR causados a su vez por la deficiencia en BRCA1 (Bunting *et al.*, 2010), también podría actuar como un marcador de quimioresistencia en pacientes con deficiencias en *BRCA1*. Por otra parte, la desregulación de *RNF8* asociada con tumores de baja proliferación independientemente del estatus de *53BP1*, se explica por el hecho de que incluso cuando *53BP1* hubiese sobrexpresado, no



existe la proteína estructural que dirija su localización en el sitio de la lesión al ADN (Figura 13). Bajo estas condiciones, 53BP1 podría actuar como un pasajero bajo el control del estatus de RNF8.

Aparentemente, la función de RNF8 en la reparación del ADN no se desarrolla durante la mitosis, sino durante la fase G2/M del ciclo celular (Arron *et al.*, 2011, Plans *et al.*, 2008, Giunta *et al.*, 2010, Huen *et al.*, 2007, Kolas *et al.*, 2007), donde debe ser fuertemente regulada para evitar la acumulación de daño genómico. Evidencia reciente sugiere que durante la mitosis RNF8 pudiese estar involucrado en funciones ajenas a la reparación del ADN. Generando interrogantes sobre las funciones potenciales de RNF8 en células del cáncer como en células aparentemente saludables.

Algunos estudios han mostrado que la reducción de *RNF8* causa un retraso en la salida de la mitosis y que su sobreexpresión promueve la formación de eventos citoquinéticos aberrantes (Plans *et al.*, 2008), resultado del colapso durante la citoquinesis que predispone a la tumorigenesis e inestabilidad cromosómica (Olaharski *et al.*, 2006), sugiriendo un papel homeostático para RNF8 en la mitosis tardía (Plans *et al.*, 2008). Coincidentemente, nuestros análisis preliminares en la determinación de la expresión de RNF8 a nivel proteico, mostraron una mayor proporción de eventos mitóticos aberrantes (células con núcleos multipolares y cromatina periférica) en los casos TNBC, mismos que no se observaron en tumores menos agresivos (Tabla 7).

Sin embargo, nueva evidencia sugiere que RNF8 pudiera desarrollar una función estructural en el proceso de reorganización de la cromatina, ya que se ha observado su actividad en el centrosoma de células MDA-MB-231 (Giunta *et al.*, 2010). Previamente, se reportó la relación de RNF8 con los cinetócoros y los centrosomas proponiendo un papel de RNF8 en el control de la salida de la mitosis (Plans *et al.*, 2008, Tuttle *et al.*, 2007), que se sugiere, podría ser independiente de su función en la

reparación del ADN (Giunta *et al.*, 2010). Este hecho concuerda con nuestros resultados más recientes que han revelado que la sobreexpresión de *RNF8* está asociada significativamente con los tumores mamarios con grado nuclear 3 y entre estos hemos detectado en dos de los tres conjuntos de datos analizados la sobreexpresión del gen *CDC42*. Este gen está involucrado con el control del funcionamiento adecuado de los centrosomas, controlando la formación de usos mitóticos durante la mitosis(Kodani *et al.*, 2009), abriendo la puerta a nuevas interrogantes sobre la función de *RNF8*.

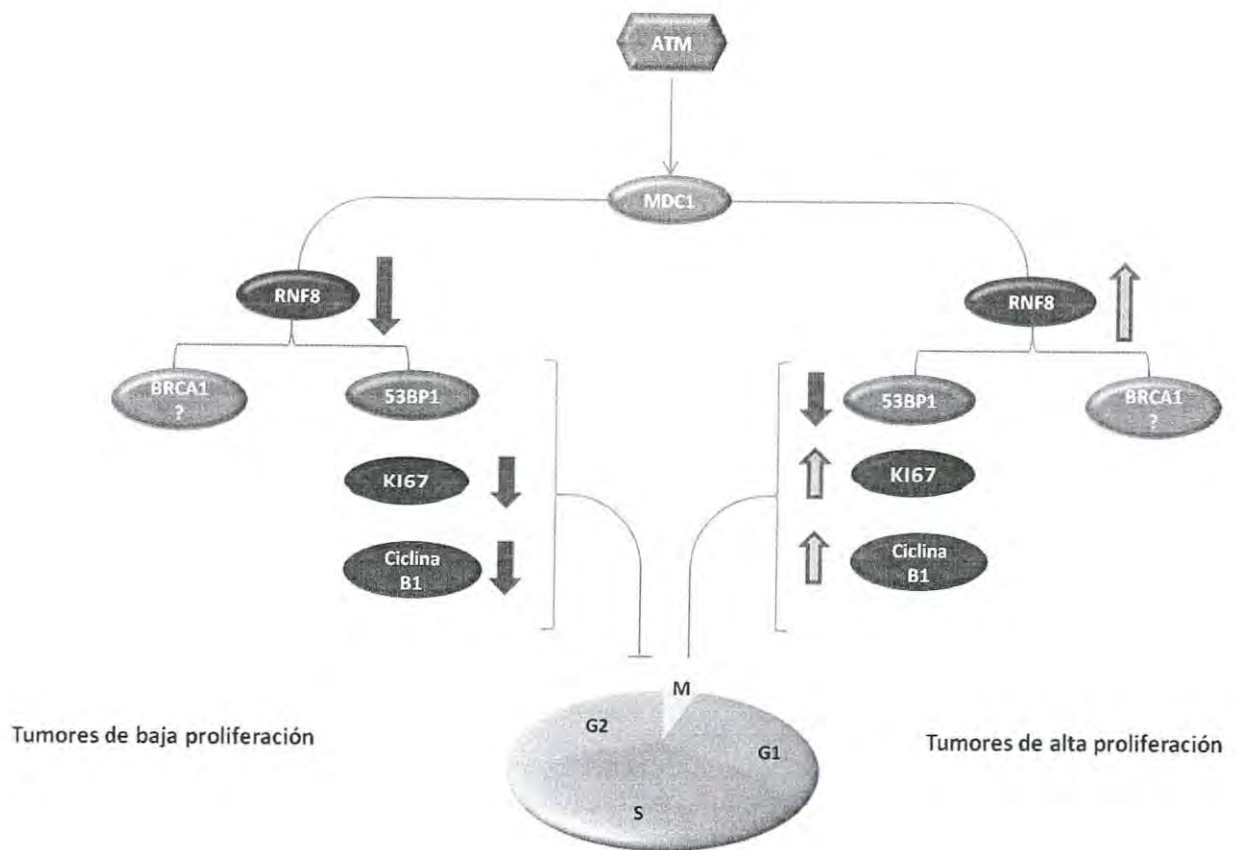


Figura16.Regulación de la proliferación por *RNF8*.

En resumen, la sobreexpresión de *RNF8* en los tumores más agresivos nos permite refutar la hipótesis de que *RNF8* actúa como un supresor tumoral, contrastando con otros estudios (Li *et al.*, 2010, Santos *et al.*, 2010). Otros resultados sugieren que entre algunos tumores mamarios la sobreexpresión de esta vía de reparación del ADN alterado, incluyendo la activación de *RNF8* contribuye a la inestabilidad genómica en tumores mamarios de alta proliferación. Adicionalmente, *RNF8* actúa como una balanza para la agresividad de los tumores eligiendo entre HR mecanismo de reparación libre de errores y NHEJ mecanismo propenso a errores. Será necesario realizar estudios adicionales, pero esta molécula podría ser explotada como un posible blanco farmacológico.

## VII. CONCLUSIONES.

- Refutamos la hipótesis de que *RNF8* actúa como un supresor de tumores y que observaríamos la pérdida de expresión genética en los tumores más agresivos.
- Este es el primer reporte demostrando la expresión diferencial de *RNF8* en una serie de tumores invasivos mamarios humanos y su asociación positiva con marcadores de proliferación.
- Los resultados proponen un efecto regulador para *RNF8* en la elección del mecanismo de reparación del ADN, entre HR y NHEJ.
- Nuestros hallazgos sugieren que entre algunos tumores mamarios humanos, la sobreexpresión de *RNF8* contribuye a la inestabilidad genómica encontrada en los tumores con características más agresivas.
- Nuestro estudio indica que las mujeres afroamericanas fueron ~2 veces más propensas de presentar amplificación en *RNF8* que las mujeres blancas no hispanas o las mujeres hispanas.

## VIII. RECOMENDACIONES.

Los resultados en expresión genética sustentan la función diferencial de *RNF8* al menos entre los subtipos Luminal A y los de comportamiento más agresivo (subtipos más proliferativos presentan bajo ER y ER negativo). De la misma forma, prueban su amplificación genética en un subgrupo de tumores con características muy agresivas (TNBC). Para entender mejor la función de *RNF8* en el cáncer de mama como una potencial molécula diana para tratamiento, proponemos estudios para caracterizar la regulación de la expresión de *RNF8* en líneas celulares de cáncer mamario humano. Para ampliar nuestros esfuerzos para comprender la relevancia clínica de la sobreexpresión de *RNF8* en tumores mamarios humanos, proponemos esclarecer el proceso por el cual *RNF8* regula diferencialmente la reparación del ADN y la estabilidad de los cromosomas durante la mitosis. Esto nos dará un panorama más claro de la viabilidad de esta molécula como diana para la búsqueda de moléculas pequeñas y desarrollo terapéutico, que hipotetizamos, puede ser útil de manera similar a los inhibidores de PARP-1. Este enfoque podría afectar directamente a los pacientes con fenotipo tumoral más agresivo, que incluye a aquellos que desarrollan tumores a edades más tempranas y que afectan desproporcionalmente a mujeres hispanas y afroamericanas.

## IX. LITERATURA CITADA.

- ACS. 2011. *American Cancer Society* [En línea]. Disponible: <http://www.cancer.org/Treatment/UnderstandingYourDiagnosis/ExamsyTestDescriptions/ForWomenFacingaBreastBiopsy/breast-biopsy-benign-breast-conditions> [Revisado 10-13-2011].
- AJCC. 2009. Breast Cancer Staging. *American Cancer Society*. 7 ed.
- Alberts, B., A. Johnson., J. Lewis., M. Raff., K. Roberts y P. Walter. 2002. Molecular Biology of the Cell. p.467-482. En: Alberts, B. (ed.) *Molecular Biology of the Cell*. 4 ed. New York: Garly Science.
- Altekruse, S. F., C.L. Kosary., M. Krapcho., N. Neyman., R. Aminou., W. Waldron., J. Ruhl., N. Howlander., Z. Tatalovich., H. Cho., A. Mariotto., M.P. Eisner., D.R. Lewis., K. Cronin., H.S. Chen., E.J. Feuer., D.G. Stinchcomb y B.K. Edwards. 2010. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. based on November 2009 SEER data submission ed.: National Cancer Institute.
- Antoniou, A., P.D. Pharoah., S. Narod., H.A. Risch., J.E. Eyfjord., J.L. Hopper., N. Loman., H. Olsson., O. Johannsson., A. Borg., B. Pasini., P. Radice., S. Manoukian., D.M. Eccles., N. Tang., E. Olah., H. Anton-Culver., E. Warner., J. Lubinski., J. Gronwald., B. Gorski., H. Tulinius., S. Thorlacius., H. Eerola., H. Nevanlinna., K. Syrjakoski., O.P. Kallioniemi., D.Thompson., C. Evans., J. Peto., F. Lalloo., D.G. Evans y D.F. Easton. 2003. Average risks of breast y ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 72: 1117-30.
- Arron, S. T., P. Skewes-Cox., P.H. Do., E. Dybbro., M. Da Costa., J.M. Palefsky y J.L. Derisi. 2011. Validation of a diagnostic microarray for human papillomavirus: coverage of 102 genotypes. *J Nucleic Acids*, 2011: 756905.
- Bardwell, A. J., L. Bardwell., Z. Wang., W. Siede., M.S. Reagan., A.E. Tomkinson., A.S. Friedberg., C. Pittenger., W.J. Feaver., J. Svejstrup., *et al.* 1994. Recent insights on DNA repair. The mechanism of damaged nucleotide excision in eukaryotes y its relationship to other cellular processes. *Ann N Y Acad Sci*, 726: 281-91.
- Bauer, K. R., M. Brown., R.D. Cress., C.A. Parise y V. Caggiano. 2007. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, y HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*, 109: 1721-8.
- Bertucci, F., P. Finetti., N. Cervera., E. Charafe-Jauffret., E. Mamessier., J. Adélaïde., S. Debono., G. Houvenaeghel., D. Maraninchi., P. Viens., C. Charpin., J. Jacquemier y D. Birnbaum. 2006. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Research*, 66: 4636-44.
- Bloom, H. J. y W.W. Richardson. 1957. Histological grading y prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*, 11: 359-77.

- Bouwman, P., A. Aly., J.M. Escyell., M. Pieterse., J. Bartkova., H. Van Der Gulden., S. Hiddingh., M. Thanasoula., A. Kulkarni., Q. Yang., B.G. Haffty., J. Tommiska., C. Blomqvist., R. Drapkin., D.J. Adams., H. Nevanlinna., J. Bartek., M. Tarsounas., S. Ganesan y J. Jonkers. 2010. 53BP1 loss rescues BRCA1 deficiency y is associated with triple-negative y BRCA-mutated breast cancers. *Nat Struct Mol Biol*, 17: 688-95.
- Brooks, L., 3rd, E. G. Heimsath, Jr., G. L. Loring y C. Brenner. 2008. FHA-RING ubiquitin ligases in cell division cycle control. *Cell Mol Life Sci* 65:3458-66.
- Bunting, S. F., E. Callen, N. Wong, H. T. Chen, F. Polato, A. Gunn, A. Bothmer, N. Feldhahn, O. Fernandez-Capetillo, L. Cao, X. Xu, C. X. Deng, T. Finkel, M. Nussenzweig, J. M. Stark y A. Nussenzweig. 2010. 53BP1 inhibits homologous recombination in Brca1-deficient cells by blocking resection of DNA breaks. *Cell* 141:243-54.
- Byrnes, G. B., M. C. Southey, and J. L. Hopper. 2008. Are the so-called low penetrance breast cancer genes, ATM, BRIP1, PALB2 and CHEK2, high risk for women with strong family histories? *Breast Cancer Res* 10:208.
- Cancerología, I. N. D. 2010. *Infocáncer: sistema de información sobre cáncer* [Online]. México. Available: <http://www.infocancer.org.mx/sitemap.php> [Accessed 11 de octubre del 2011 2011].
- Carey, L. A., C. M. Perou, C. A. Livasy, L. G. Dressler, D. Cowan, K. Conway, G. Karaca, M. A. Troester, C. K. Tse, S. Edmiston, S. L. Deming, J. Geradts, M. C. Cheang, T. O. Nielsen, P. G. Moorman, H. S. Earp, and R. C. Millikan. 2006. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 295:2492-502.
- Carroll, J. C., R. E. Heisey, E. Warner, V. Goel, and D. R. McCready. 1999. Hereditary breast cancer. Psychosocial issues and family physicians' role. *Can Fam Physician* 45:126-32.
- Catteau, A., W. H. Harris, C. F. Xu, and E. Solomon. 1999. Methylation of the BRCA1 promoter region in sporadic breast and ovarian cancer: correlation with disease characteristics. *Oncogene* 18:1957-65.
- Chan, D. W., and S. P. Lees-Miller. 1996. The DNA-dependent Protein Kinase Is Inactivated by Autophosphorylation of the Catalytic Subunit. *The Journal of Biological Chemistry* 271:8936-8941.
- Chen, J. J., D. Silver, S. Cantor, D. M. Livingston, and R. Scully. 1999. BRCA1, BRCA2, and Rad51 operate in a common DNA damage response pathway. *Cancer Res* 59:1752s-1756s.
- Colozza, M., A. Sidoni, and M. Piccart-Gebhart. 2010. Value of Ki67 in breast cancer: the debate is still open. *Lancet Oncol* 11:414-5.
- Cooner, W. H. 1993. Definition of the ideal tumor marker. *Urol Clin North Am* 20:575-9.
- Corkery, D., G. Thillainadesan, N. Coughlan, R. D. Mohan, M. Isovich, M. Tini, and J. Torchia. 2011. Regulation of the BRCA1 gene by an SRC3/53BP1 complex. *BMC Biochem* 12:50.

- Dawood, S. 2010. Triple-negative breast cancer: epidemiology and management options. *Drugs* 70:2247-58.
- de Cremoux, P., A. Salomon, S. Liva, R. Dendale, B. Bouchind'homme, E. Martin, X. Sastre-Garau, H. Magdelenat, A. Fourquet, and T. Soussi. 1999. p53 Mutation as a Genetic Trait of Typical Medullary Breast Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91:641-643.
- Dimitrova, N., Y. C. Chen, D. L. Spector, and T. de Lange. 2008. 53BP1 promotes non-homologous end joining of telomeres by increasing chromatin mobility. *Nature* 456:524-8.
- Doil, C., N. Mailand, S. Bekker-Jensen, P. Menard, D. H. Larsen, R. Pepperkok, J. Ellenberg, S. Panier, D. Durocher, J. Bartek, J. Lukas, and C. Lukas. 2009. RNF168 binds and amplifies ubiquitin conjugates on damaged chromosomes to allow accumulation of repair proteins. *Cell* 136:435-46.
- Dowsett, M., R. A'Hern, J. Salter, L. Zabaglo, and I. E. Smith. 2009. Who would have thought a single Ki67 measurement would predict long-term outcome? *Breast Cancer Res* 11 Suppl 3:S15.
- Duffy, M. J., F. J. Esteva, N. Harbeck, R. Molina, and D. F. Hayes. 2006. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. American Association for Clinical Chemistry.
- Eisen, M. B., P. T. Spellman, P. O. Brown, and D. Botstein. 1998. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:14863-8.
- Ekblad, C. M., A. Friedler, D. Veprintsev, R. L. Weinberg, and L. S. Itzhaki. 2004. Comparison of BRCT domains of BRCA1 and 53BP1: a biophysical analysis. *Protein Sci* 13:617-25.
- Eker, A. P., C. Quayle, I. Chaves, and G. T. van der Horst. 2009. DNA repair in mammalian cells: Direct DNA damage reversal: elegant solutions for nasty problems. *Cell Mol Life Sci* 66:968-80.
- Claus, E., J. Schildkraut, W. Douglas Thompson, and N. Risch. 1996. The Genetic Attributable Risk of Breast and Ovarian Cancer. *Cancer* 77:2318-24.
- Evans, D. G., A. Shenton, E. Woodward, F. Lalloo, A. Howell, and E. R. Maher. 2008. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 8:1-9.
- Farmer, P., H. Bonnefoi, V. Becette, M. Tubiana-Hulin, P. Fumoleau, D. Larsimont, G. Macgrogan, J. Bergh, D. Cameron, D. Goldstein, S. Duss, A. L. Nicoulaz, C. Brisken, M. Fiche, M. Delorenzi, and R. Iggo. 2005. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 24:4660-71.
- Figuroa, L., R. Bargallo, G. Castorena, and S. Valancia. 2009. Cáncer de mama familiar, BRCA1 positivo. *Rev. Chilena de Cirugía* 61:4.



- Foulkes, W. D. 2008. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 359:2143-53.
- Gal, D. L., A. C. Santos, and H. Barros. 2005. Leisure-time versus full-day energy expenditure: a cross-sectional study of sedentarism in a Portuguese urban population. *BMC Public Health* 5:16.
- Gao, Y., Y. Sun, K. M. Frank, P. Dikkes, Y. Fujiwara, K. J. Seidl, J. M. Sekiguchi, G. A. Rathbun, W. Swat, J. Wang, R. T. Bronson, B. A. Malynn, M. Bryans, C. Zhu, J. Chaudhuri, L. Davidson, R. Ferrini, T. Stamato, S. H. Orkin, M. E. Greenberg, and F. W. Alt. 1998. A Critical Role for DNA End-Joining Proteins in Both Lymphogenesis and Neurogenesis. *Cell* 95:7.
- Garcia-Patino, E., B. Gomendio, M. Provencio, J. M. Silva, J. M. Garcia, P. Espana, and F. Bonilla. 1998. Germ-line BRCA1 mutations in women with sporadic breast cancer: clinical correlations. *J Clin Oncol* 16:115-20.
- Gasco, M., I. G. Yulug, and T. Crook. 2003. TP53 mutations in familial breast cancer: functional aspects. *Hum Mutat* 21:301-6.
- Giunta, S., R. Belotserkovskaya, and S. P. Jackson. 2010. DNA damage signaling in response to double-strand breaks during mitosis. *J Cell Biol* 190:197-207.
- Gru, A., and D. Craig Allred. 2011. High-resolution analyses of gene copy number reveal new insights into the prognosis and progression of breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 128:41-3.
- Gunz, D., M. T. Hess, and H. Naegeli. 1996. Recognition of DNA adducts by human nucleotide excision repair. Evidence for a thermodynamic probing mechanism. *J Biol Chem* 271:25089-98.
- Habashy, H. O., D. G. Powe, T. M. Abdel-Fatah, J. M. Gee, R. I. Nicholson, A. R. Green, E. A. Rakha, and I. O. Ellis. 2011. A review of the biological and clinical characteristics of luminal-like oestrogen receptor-positive breast cancer. *Histopathology*.
- Haber, J. E. 2000. Partners and pathways repairing a double-strand break. *Trends Genet* 16:259-64.
- Hakem, R. 2008. DNA-damage repair; the good, the bad, and the ugly. *EMBO J* 27:589-605.
- Hardenbol, P., J. Baner, M. Jain, M. Nilsson, E. A. Namsaraev, G. A. Karlin-Neumann, H. Fakhrai-Rad, M. Ronaghi, T. D. Willis, U. Landegren, and R. W. Davis. 2003. Multiplexed genotyping with sequence-tagged molecular inversion probes. *Nat Biotechnol* 21:673-8.
- Hart, T. L., C. L. Craig, J. M. Griffiths, C. Cameron, R. E. Andersen, A. Bauman, and C. Tudor-Locke. 2011. Markers of sedentarism: the joint Canada/U.S. Survey of health. *J Phys Act Health* 8:361-71.

- Hartmann, L. C., T. A. Sellers, M. H. Frost, W. L. Lingle, A. C. Degnim, K. Ghosh, R. A. Vierkant, S. D. Maloney, V. S. Pankratz, D. W. Hillman, V. J. Suman, J. Johnson, C. Blake, T. Tlsty, C. M. Vachon, L. J. Melton, 3rd, and D. W. Visscher. 2005. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 353:229-37.
- Hoeijmakers, J. H. 2001. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411:366-74.
- Holmes, A. M., and J. E. Haber. 1999. Double-strand break repair in yeast requires both leading and lagging strand DNA polymerases. *Cell* 96:415-24.
- Hsieh, P. y K. Yamane. 2008. DNA mismatch repair: molecular mechanism, cancer, y ageing. *Mech Ageing Dev* 129: 391-407.
- Huen, M. S., R. Grant, I. Manke, K. Minn, X. Yu, M. B. Yaffe, and J. Chen. 2007. RNF8 transduces the DNA-damage signal via histone ubiquitylation and checkpoint protein assembly. *Cell* 131:901-14.
- IARC. 2011. GLOBOCAN.
- Ito, K., S. Adachi, R. Iwakami, H. Yasuda, Y. Muto, N. Seki, and Y. Okano. 2001. N-Terminally extended human ubiquitin-conjugating enzymes (E2s) mediate the ubiquitination of RING-finger proteins, ARA54 and RNF8. *Eur J Biochem* 268:2725-32.
- Jemal, A., R. Siegel, J. Xu, and E. Ward. 2010. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 60:277-300.
- Joo, W. S., P. D. Jeffrey, S. B. Cantor, M. S. Finnin, D. M. Livingston, and N. P. Pavletich. 2002. Structure of the 53BP1 BRCT region bound to p53 and its comparison to the Brcal BRCT structure. *Genes Dev* 16:583-93.
- Karran, P. 2000. DNA double strand break repair in mammalian cells. *Curr Opin Genet Dev* 10:144-50.
- Kim, H., J. Chen, and X. Yu. 2007. Ubiquitin-binding protein RAP80 mediates BRCA1-dependent DNA damage response. *Science* 316:1202-5.
- Kobayashi, S. 2008. Basal-like subtype of breast cancer: a review of its unique characteristics y their clinical significance. *Breast cancer* 15: 153-8.
- Kodani, A., I. Kristensen, L. Huang, and C. Sutterlin. 2009. GM130-dependent control of Cdc42 activity at the Golgi regulates centrosome organization. *Mol Biol Cell* 20:1192-200.
- Kolas, N. K., J. R. Chapman, S. Nakada, J. Ylanko, R. Chahwan, F. D. Sweeney, S. Panier, M. Mendez, J. Wildenhain, T. M. Thomson, L. Pelletier, S. P. Jackson, and D. Durocher. 2007. Orchestration of the DNA-damage response by the RNF8 ubiquitin ligase. *Science* 318:1637-40.

- Kondo, S. 1975. DNA repair and evolutionary considerations. A search for a general principle in nuclear biology with use of radiation as a probe. *Adv Biophys* 7:91-162.
- Kyle, U. G., A. Morabia, Y. Schutz, and C. Pichard. 2004. Sedentarism affects body fat mass index and fat-free mass index in adults aged 18 to 98 years. *Nutrition* 20:255-60.
- Lambein, K., M. Praet, R. Forsyth, R. Van den Broecke, G. Braems, B. Matthys, V. Cocquyt, H. Denys, P. Pauwels, and L. Libbrecht. 2011. Relationship between pathological features, HER2 protein expression and HER2 and CEP17 copy number in breast cancer: biological and methodological considerations. *J Clin Pathol* 64:200-7.
- Lara-Medina, F., V. Perez-Sanchez, D. Saavedra-Perez, M. Blake-Cerda, C. Arce, D. Motola-Kuba, C. Villarreal-Garza, A. M. Gonzalez-Angulo, E. Bargallo, J. L. Aguilar, A. Mohar, and O. Arrieta. 2011. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 117:3658-69.
- Layde, P. M., L. A. Webster, A. L. Baughman, P. A. Wingo, G. L. Rubin, and H. W. Ory. 1989. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol* 42:963-73.
- Leong, K. J., W. Wei, L. A. Tannahill, G. M. Caldwell, C. E. Jones, D. G. Morton, G. M. Matthews, and S. P. Bach. 2011. Methylation profiling of rectal cancer identifies novel markers of early-stage disease. *Br J Surg* 98:724-34.
- Leuther, K. K., O. Hammarsten, R. D. Kornberg, and G. Chu. 1999. Structure of DNA-dependent protein kinase: implications for its regulation by DNA. *EMBO J* 18:1114-1123.
- Li, L., M. J. Halaby, A. Hakem, R. Cardoso, S. El Ghamrasni, S. Harding, N. Chan, R. Bristow, O. Sanchez, D. Durocher, and R. Hakem. 2010. Rnf8 deficiency impairs class switch recombination, spermatogenesis, and genomic integrity and predisposes for cancer. *J Exp Med* 207:983-97.
- Lok, G. T., S. M. Sy, S. S. Dong, Y. P. Ching, S. W. Tsao, T. M. Thomson, and M. S. Huen. 2011. Differential regulation of RNF8-mediated Lys48- and Lys63-based poly-ubiquitylation. *Nucleic Acids Res.*
- Loo, L. W., Y. Wang, E. M. Flynn, M. J. Lund, E. J. Bowles, D. S. Buist, J. M. Liff, E. W. Flagg, R. J. Coates, J. W. Eley, L. Hsu, and P. L. Porter. 2011. Genome-wide copy number alterations in subtypes of invasive breast cancers in young white and African American women. *Breast Cancer Res Treat* 127:297-308.
- López-Bujanda, Z. A. 2009. Metilación de los genes *PITX3* y *AQP3* como biomarcador para el diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama en mujeres con estadios benignos de la enfermedad. Tesis de Maestría. Universidad de Sonora. 197p.

- Lou, Z., K. Minter-Dykhouse, S. Franco, M. Gostissa, M. A. Rivera, A. Celeste, J. P. Manis, J. van Deursen, A. Nussenzweig, T. T. Paull, F. W. Alt, and J. Chen. 2006. MDC1 maintains genomic stability by participating in the amplification of ATM-dependent DNA damage signals. *Mol Cell* 21:187-200.
- Lowndes, N. F. 2010. The interplay between BRCA1 and 53BP1 influences death, aging, senescence and cancer. *DNA Repair (Amst)* 9:1112-6.
- Lozano-Ascencio, R., H. Gomez-Dantes, S. Lewis, L. Torres-Sanchez, and L. Lopez-Carrillo. 2009. [Breast cancer trends in Latin America and the Caribbean]. *Salud Publica Mex* 51 Suppl 2:s147-56.
- Lu, L. Y., J. Wu, L. Ye, G. B. Gavrulina, T. L. Saunders, and X. Yu. 2010. RNF8-dependent histone modifications regulate nucleosome removal during spermatogenesis. *Dev Cell* 18:371-84.
- Maily, N., S. Bekker-Jensen, H. Faustrup, F. Melyer, J. Bartek, C. Lukas y J. Lukas. 2007. RNF8 ubiquitylates histones at DNA double-strand breaks y promotes assembly of repair proteins. *Cell* 131: 887-900.
- Mao, Z., Y. Jiang, X. Liu, A. Seluanov, and V. Gorbunova. 2009. DNA repair by homologous recombination, but not by nonhomologous end joining, is elevated in breast cancer cells. *Neoplasia* 11:683-91.
- Martinez, M. E., C. M. Nielson, R. Nagle, A. M. Lopez, C. Kim y P. Thompson. 2007. Breast cancer among Hispanic y non-Hispanic White women in Arizona. *Journal of health care for the poor y underserved* 18: 130-45.
- Martínez, M. E., L. E. Gutiérrez-Millan, M. Bondy, A. Daneri-Navarro, M. M. Meza-Montenegro, I. Anduro-Corona, M. I. Aramburo-Rubio, L. M. A. Balderas-Peña, J. A. Barragan-Ruiz, A. Brewster, G. Caire-Juvera, J. M. Castro-Cervantes, M. A. Chávez Zamudio, G. Cruz, A. Del Toro-Arreola, M. E. Edgerton, M. R. Flores-Marquez, R. A. Franco-Topete, H. García, S. A. Gutierrez-Rubio, K. Hahn, L. M. Jimenez-Perez, I. K. Komenaka, Z. A. López-Bujanda, D. Lu, G. Morgan-Villela, J. L. Murray, J. N. Nodora, A. Ocegüera-Villanueva, M. A. Ortiz Martínez, L. Pérez-Michel, A. Quintero-Ramos, A. Sahin, J. Y. Shim, M. Stewart, G. Vazquez-Camacho, B. Wertheim, R. Zenuk, and P. Thompson. 2010. Comparative study of breast cancer in Mexican and Mexican-American women. *Health* 2:1040-1048.
- Matsumoto, Y. 2001. Molecular mechanism of PCNA-dependent base excision repair. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 68:129-38.
- Matsuoka, S., B. A. Ballif, A. Smogorzewska, E. R. McDonald, 3rd, K. E. Hurov, J. Luo, C. E. Bakalarski, Z. Zhao, N. Solimini, Y. Lerenthal, Y. Shiloh, S. P. Gygi, and S. J. Elledge. 2007. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science* 316:1160-6.
- McCuaig, J. M., C. M. Greenwood, C. Shuman, D. Chitayat, K. J. Murphy, B. Rosen, and S. R. Armel. 2011. Breast and ovarian cancer: the forgotten paternal contribution. *J Genet Couns* 20:442-9.

- Miller, L. D., J. Smets, J. George, V. B. Vega, L. Vergara, A. Ploner, Y. Pawitan, P. Hall, S. Klaar, E. T. Liu, and J. Bergh. 2005. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:13550-5.
- Miller, S. L. 1953. A production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science* 117:528-9.
- Mitrunen, K., and A. Hirvonen. 2003. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res* 544:9-41.
- Modesti, M., J. E. Hesse, and M. Gellert. 1999. DNA binding of Xrcc4 protein is associated with V(D)J recombination but not with stimulation of DNA ligase IV activity. *EMBO J* 18:2008-2018.
- Morgan, W. F. 2003. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? *Oncogene* 22:7094-9.
- Nakamura, K., W. Sakai, T. Kawamoto, R. T. Bree, N. F. Lowndes, S. Takeda, and Y. Taniguchi. 2006. Genetic dissection of vertebrate 53BP1: a major role in non-homologous end joining of DNA double strand breaks. *DNA Repair (Amst)* 5:741-9.
- Natrajan, R., B. Weigelt, A. Mackay, F. C. Geyer, A. Grigoriadis, D. S. Tan, C. Jones, C. J. Lord, R. Vatcheva, S. M. Rodriguez-Pinilla, J. Palacios, A. Ashworth, and J. S. Reis-Filho. 2010. An integrative genomic and transcriptomic analysis reveals molecular pathways and networks regulated by copy number aberrations in basal-like, HER2 and luminal cancers. *Breast Cancer Res Treat* 121:575-89.
- NCI. 2011. *The Web site of the National Cancer Institute* [Online]. Available: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Patient/page5> [Accessed 10/24/2011 2011].
- Olaharski, A. J., R. Sotelo, G. Solorza-Luna, M. E. Gonsebatt, P. Guzman, A. Mohar, and D. A. Eastmond. 2006. Tetraploidy and chromosomal instability are early events during cervical carcinogenesis. *Carcinogenesis* 27:337-43.
- Olshen, A. B., E. S. Venkatraman, R. Lucito, and M. Wigler. 2004. Circular binary segmentation for the analysis of array-based DNA copy number data. *Biostatistics* 5:557-72.
- Papadopoulou, M. V., and W. D. Bloomer. 2007. DNA repair mechanisms are involved in the hypoxia-dependent toxicity of NLCQ-1 (NSC 709257) and its synergistic interaction with alkylating agents. *In Vivo* 21:175-80.

- Pawitan, Y., J. Bjohle, L. Amler, A. L. Borg, S. Egyhazi, P. Hall, X. Han, L. Holmberg, F. Huang, S. Klaar, E. T. Liu, L. Miller, H. Nordgren, A. Ploner, K. Sandelin, P. M. Shaw, J. Smeds, L. Skoog, S. Wedren, and J. Bergh. 2005. Gene expression profiling spares early breast cancer patients from adjuvant therapy: derived and validated in two population-based cohorts. *Breast Cancer Res* 7:R953-64.
- Perou, C. M., T. Sorlie, M. B. Eisen, M. van de Rijn, S. S. Jeffrey, C. A. Rees, J. R. Pollack, D. T. Ross, H. Johnsen, L. A. Akslen, O. Fluge, A. Pergamenschikov, C. Williams, S. X. Zhu, P. E. Lonning, A. L. Borresen-Dale, P. O. Brown, and D. Botstein. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747-52.
- Peto, J., N. Collins, R. Barfoot, S. Seal, W. Warren, N. Rahman, D. F. Easton, C. Evans, J. Deacon, and M. R. Stratton. 1999. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:943-9.
- Peuscher, M. H., and J. J. Jacobs. 2011. DNA-damage response and repair activities at uncapped telomeres depend on RNF8. *Nat Cell Biol* 13:1139-45.
- Pharoah, P. D., N. E. Day, S. Duffy, D. Easton, and B. A. Ponder. 1997. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 71:800-9.
- Plans, V., M. Guerra-Rebollo, and T. M. Thomson. 2008. Regulation of mitotic exit by the RNF8 ubiquitin ligase. *Oncogene* 27:1355-65.
- Plans, V., J. Scheper, M. Soler, N. Loukili, Y. Okano, and T. M. Thomson. 2006. The RING finger protein RNF8 recruits UBC13 for lysine 63-based self polyubiquitylation. *J Cell Biochem* 97:572-82.
- PNUD. 2007. *Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo* [Online]. Available: <http://www.undp.org.mx/spip.php?article31> [Accessed].
- Polyak, K. 2011. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 121:3786-8.
- Rauch, T., X. Zhong, G. P. Pfeifer, and X. Xu. 2005. 53BP1 is a positive regulator of the BRCA1 promoter. *Cell Cycle* 4:1078-83.
- Risendal, B., L. M. Hines, C. Sweeney, M. L. Slattery, A. R. Giuliano, K. B. Baumgartner, K. Curtin, and T. E. Byers. 2008. Family history and age at onset of breast cancer in Hispanic and non-Hispanic white women. *Cancer Causes Control* 19:1349-55.
- Russnes, H. G., N. Navin, J. Hicks, and A. L. Borresen-Dale. 2011. Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing. *J Clin Invest* 121:3810-8.
- Sakasai, R., and R. Tibbetts. 2008. RNF8-dependent and RNF8-independent regulation of 53BP1 in response to DNA damage. *J Biol Chem* 283:13549-55.
- SINAIS. 2011. Dirección General de Investigación en Salud. México: Secretaría de Salud.

- Santos, M. A., M. S. Huen, M. Jankovic, H. T. Chen, A. J. Lopez-Contreras, I. A. Klein, N. Wong, J. L. Barbancho, O. Fernandez-Capetillo, M. C. Nussenzweig, J. Chen, and A. Nussenzweig. 2010. Class switching and meiotic defects in mice lacking the E3 ubiquitin ligase RNF8. *J Exp Med* 207:973-81.
- Sartori, A. A., C. Lukas, J. Coates, M. Mistrik, S. Fu, J. Bartek, R. Baer, J. Lukas, and S. P. Jackson. 2007. Human CtIP promotes DNA end resection. *Nature* 450:509-14.
- Science, T. W. I. O., Genetics, D. O. M. & Center, C. H. G. 1996-2011. The GeneCards Human Gene Database.
- Scully, R., J. Chen, A. Plug, Y. Xiao, D. Weaver, J. Feunteun, T. Ashley, and D. M. Livingston. 1997. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 88:265-75.
- Shao, G., D. R. Lilli, J. Patterson-Fortin, K. A. Coleman, D. E. Morrissey, and R. A. Greenberg. 2009. The Rap80-BRCC36 de-ubiquitinating enzyme complex antagonizes RNF8-Ubc13-dependent ubiquitination events at DNA double strand breaks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:3166-71.
- Shiloh, Y. 2001. ATM (ataxia telangiectasia mutated): expanding roles in the DNA damage response and cellular homeostasis. *Biochem Soc Trans* 29:661-6.
- Slattery, M. L., C. Sweeney, S. Edwards, J. Herrick, K. Baumgartner, R. Wolff, M. Murtaugh, R. Baumgartner, A. Giuliano, and T. Byers. 2007. Body size, weight change, fat distribution and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Breast Cancer Res Treat* 102:85-101.
- Sobhian, B., G. Shao, D. R. Lilli, A. C. Culhane, L. A. Moreau, B. Xia, D. M. Livingston, and R. A. Greenberg. 2007. RAP80 targets BRCA1 to specific ubiquitin structures at DNA damage sites. *Science* 316:1198-202.
- Sorlie, T. 2004. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 40: 2667-75.
- Staff, S., J. Isola, and M. Tanner. 2003. Haplo-insufficiency of BRCA1 in sporadic breast cancer. *Cancer Res* 63:4978-83.
- Stucki, M., J. A. Clapperton, D. Mohammad, M. B. Yaffe, S. J. Smerdon, and S. P. Jackson. 2005. MDC1 directly binds phosphorylated histone H2AX to regulate cellular responses to DNA double-strand breaks. *Cell* 123:1213-26.
- Sung, P., L. Krejci, S. Van Komen, and M. G. Sehorn. 2003. Rad51 recombinase and recombination mediators. *J Biol Chem* 278:42729-32.
- Swanton, C., R. A. Burrell, and P. A. Futreal. 2011. Breast cancer genome heterogeneity: a challenge to personalised medicine? *Breast Cancer Res* 13:104.

- Takano, Y., S. Adachi, M. Okuno, Y. Muto, T. Yoshioka, R. Matsushima-Nishiwaki, H. Tsurumi, K. Ito, S. L. Friedman, H. Moriwaki, S. Kojima, and Y. Okano. 2004. The RING finger protein, RNF8, interacts with retinoid X receptor alpha and enhances its transcription-stimulating activity. *J Biol Chem* 279:18926-34.
- Thompson, P. A., A. M. Brewster, D. Kim-Anh, V. Baladandayuthapani, B. M. Broom, M. E. Edgerton, K. M. Hahn, J. L. Murray, A. Sahin, S. Tsavachidis, Y. Wang, L. Zhang, G. N. Hortobagyi, G. B. Mills, and M. L. Bondy. 2011. Selective genomic copy number imbalances and probability of recurrence in early-stage breast cancer. *PLoS One* 6:e23543.
- Titus-Ernstoff, L., M. P. Longnecker, P. A. Newcomb, B. Dain, E. R. Greenberg, R. Mittendorf, M. Stampfer, and W. Willett. 1998. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7:783-9.
- Tuttle, R. L., J. Bothos, M. K. Summers, F. C. Luca, and T. D. Halazonetis. 2007. Defective in mitotic arrest 1/ring finger 8 is a checkpoint protein that antagonizes the human mitotic exit network. *Mol Cancer Res* 5:1304-11.
- Veeck, J., S. Ropero, F. Setien, E. Gonzalez-Suarez, A. Osorio, J. Benitez, J. G. Herman, and M. Esteller. 2010. BRCA1 CpG island hypermethylation predicts sensitivity to poly(adenosine diphosphate)-ribose polymerase inhibitors. *J Clin Oncol* 28:e563-4; author reply e565-6.
- Venkatraman, E. S., and A. B. Olshen. 2007. DNACopy: A Package for analyzing DNA copy data.
- Venkatraman, E. S., and A. B. Olshen. 2007b. A faster circular binary segmentation algorithm for the analysis of array CGH data. *Bioinformatics* 23:657-63.
- Vincent-Salomon, A., N. Gruel, C. Lucchesi, G. MacGrogan, R. Dendale, B. Sigal-Zafrani, M. Longy, V. Raynal, G. Pierron, I. de Mascarel, C. Taris, D. Stoppa-Lyonnet, J. Y. Pierga, R. Salmon, X. Sastre-Garau, A. Fourquet, O. Delatre, P. de Cremoux, and A. Aurias. 2007. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res* 9:R24.
- Vuorela, M., K. Pylkas, and R. Winqvist. 2011. Mutation screening of the RNF8, UBC13 and MMS2 genes in Northern Finnish breast cancer families. *BMC Med Genet* 12:98.
- Waddell, N., J. Arnold, S. Cocciardi, L. da Silva, A. Marsh, J. Riley, C. N. Johnstone, M. Orloff, G. Assie, C. Eng, L. Reid, P. Keith, M. Yan, S. Fox, P. Devilee, A. K. Godwin, F. B. Hogervorst, F. Couch, S. Grimmond, J. M. Flanagan, K. Khanna, P. T. Simpson, S. R. Lakhani, and G. Chenevix-Trench. 2010. Subtypes of familial breast tumours revealed by expression and copy number profiling. *Breast Cancer Res Treat* 123:661-77.
- Wang, B., and S. J. Elledge. 2007. Ubc13/Rnf8 ubiquitin ligases control foci formation of the Rap80/Abraxas/Brcal/Brcc36 complex in response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:20759-63.



- Wang, Y., M. Moorhead, G. Karlin-Neumann, N. J. Wang, J. Ireland, S. Lin, C. Chen, L. M. Heiser, K. Chin, L. Esserman, J. W. Gray, P. T. Spellman, and M. Faham. 2007. Analysis of molecular inversion probe performance for allele copy number determination. *Genome Biol* 8:R246.
- Ward, I. M., B. Reina-San-Martin, A. Oлару, K. Minn, K. Tamada, J. S. Lau, M. Cascalho, L. Chen, A. Nussenzweig, F. Livak, M. C. Nussenzweig, and J. Chen. 2004. 53BP1 is required for class switch recombination. *Journal of Cell Biology* 165:459-464.
- Webster, L. A., P. M. Layde, P. A. Wingo, and H. W. Ory. 1983. Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Lancet* 2:724-6.
- Weischer, M., S. E. Bojesen, C. Ellervik, A. Tybjaerg-Hansen, and B. G. Nordestgaard. 2008. CHEK2\*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 26:542-8.
- Yan, J., and A. M. Jetten. 2008. RAP80 and RNF8, key players in the recruitment of repair proteins to DNA damage sites. *Cancer Lett* 271:179-90.
- Yan, J., X. P. Yang, Y. S. Kim, and A. M. Jetten. 2008. RAP80 responds to DNA damage induced by both ionizing radiation and UV irradiation and is phosphorylated at Ser 205. *Cancer Res* 68:4269-76.
- Yerushalmi, R., R. Woods, P. M. Ravdin, M. M. Hayes, and K. A. Gelmon. 2010. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11:174-83.
- Yu, X., L. C. Wu, A. M. Bowcock, A. Aronheim, and R. Baer. 1998. The C-terminal (BRCT) domains of BRCA1 interact in vivo with CtIP, a protein implicated in the CtBP pathway of transcriptional repression. *J Biol Chem* 273:25388-92.
- Yun, M. H., and K. Hiom. 2009. CtIP-BRCA1 modulates the choice of DNA double-strand-break repair pathway throughout the cell cycle. *Nature* 459:460-3.
- Zhou, C., P. Huang, and J. Liu. 2005. The carboxyl-terminal of BRCA1 is required for subnuclear assembly of RAD51 after treatment with cisplatin but not ionizing radiation in human breast and ovarian cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 336:952-60.

## X. ANEXOS.

### ANEXO 1. Clasificación TNM de la etapa tumoral.

#### Tumor primario (T)

TX	No puede determinarse la presencia de tumor primario.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
Tis (LCIS)	Carcinoma lobular <i>in situ</i> .
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin lesión tumoral.

**Nota:** La enfermedad de Paget del pezón no está asociado con carcinoma invasivo / o carcinoma *in situ* (DCIS y / o carcinoma lobulillar *in situ*) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociado con la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad del parénquima, aunque la presencia de la enfermedad de Paget todavía debe tenerse en cuenta.

T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión.
T1mic	Microinvasión de 0.1 cm o menos en su mayor dimensión.
T1a	Tumor mayor de 0.1 cm pero no mayor a 0.5 cm en su mayor dimensión.
T1b	Tumor mayor de 0.5 cm pero no mayor de 1 cm en su mayor dimensión.
T1c	Tumor mayor de 1 cm pero no mayor de 2 cm en su mayor dimensión.
T2	Tumor mayor de 2 cm pero no mayor de 5 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor mayor de 5 cm en su mayor dimensión.
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a <i>a</i> ) pared del tórax, o <i>b</i> ) piel (ulceración o nódulos en la piel).
	Nota: La invasión de la dermis por si sola no califica como T4.
T4a	Extensión a la pared del tórax, no incluyendo la adherencia / invasión al músculo pectoral por si mismas.
T4b	Ulceración y / o nódulos ipsilateral satélite y / o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel, que no cumplen los criterios para el carcinoma inflamatorio.
T4c	Presencia conjunta de T4a y T4b.
T4d	Carcinoma mamario inflamatorio. Carcinoma inflamatorio se limita a los casos con cambios típicos en la piel que involucra a un tercio o más de la piel de la mama. Mientras que la presencia histológica de carcinoma invasor invadiendo los linfáticos dérmicos apoya el diagnóstico, no es necesario, ni es la invasión linfática dérmica sin resultados clínicos típicos suficientes para un diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio.

## Nódulos linfáticos regionales (N)

### Estadificación clínica

NX	No se puede determinar la presencia de nódulos linfáticos regionales (p. ej. removidos previamente).
N0	No existe metástasis a nódulos linfáticos.
N1	Metástasis a nódulos linfáticos axilares ipsolaterales móviles.
N2	Metástasis en nódulos linfáticos axilares ipsolaterales fijos nivel I y II, o en nódulos mamarios internos ipsolaterales clínicamente detectados en ausencia de metástasis nodulares linfáticas de las regiones axilares clínicamente evidentes.
N2a	Metástasis en nódulos linfáticos axilares ipsolaterales nivel I y II fijado clínicamente a otro o a otras estructuras.
N2b	Metástasis sólo en nódulos mamarios internos ipsolaterales detectados clínicamente <sup>1</sup> y en ausencia de metástasis nodular linfática nivel I y II de la región axilar clínicamente evidente.
N3	Metástasis en nódulos linfáticos infraclaviculares ipsolaterales (nivel III axilar) con o sin afección de nódulos linfáticos axilares (nivel I y II), o en nódulos linfáticos de la región mamaria interna ipsolateral aparentes clínicamente <sup>1</sup> y en presencia de metástasis nodular linfática de la región axilar clínicamente evidente; o metástasis en nódulos linfáticos supraclaviculares ipsolaterales con o sin afección de nódulos linfáticos de la región mamaria interna o de la región axilar.
N3a	Metástasis en nódulos linfáticos infraclaviculares ipsolaterales.
N3b	Metástasis en nódulos linfáticos de la región mamaria interna ipsolateral y nódulos linfáticos de la región axilar.
N3c	Metástasis en nódulos linfáticos supraclaviculares ipsolaterales.

#### Notas:

- <sup>1</sup>"Clínicamente detectadas" se define como detectado por estudios de imagen (excluyendo linfoscintigrafía) o mediante el examen clínico y las características altamente sospechosas de malignidad o una macrometástasis patológica basado en el examen citológico una biopsia por aspiración con aguja fina.
- A la confirmación de la enfermedad metastásica clínicamente detectada por aspiración con aguja fina sin biopsia escisional se le designa con un sufijo (f), por ejemplo, cN3a (f).
- La biopsia escisional de un ganglio linfático o biopsia de ganglio centinela, en ausencia de la asignación de un pT, se clasifica como una clínica N, por ejemplo, cN1.
- La información relativa a la confirmación del estado nodal será designado en los factores sitio-específicos como clínico, de aspiración con aguja fina, biopsia con aguja gruesa o biopsia de ganglio centinela.
- La clasificación patológica (pN) se utiliza para la biopsia escisional o biopsia del ganglio centinela sólo en combinación con una asignación T patológica.

### Estadificación patológica (pN)<sup>1</sup>

pNX	Los nódulos linfáticos regionales no pueden evaluarse (p. ej. removidos previamente o no removidos por estudio patológico).
pN0	No hay evidencia histológica de metástasis a nódulos linfáticos regionales. <b>Nota:</b> Los grupos de células tumorales aisladas (ITC) se definen como pequeños grupos de células no mayor de 0.2 mm, o de células tumorales individuales, o grupos de menos de 200 células en una sección transversal histológica individual. Los TIC pueden ser detectados por métodos histológicos de rutina o IHC. Los nódulos que contienen ITC sólo se excluyen del cómputo total de nódulos positivos para propósitos de la clasificación N, pero deben ser incluidos en el número total de ganglios evaluados.
pN0 (i-)	No hay evidencia histológica de metástasis nodular linfática regional, IHC negativa.
pN0 (i+)	No hay evidencia histológica de metástasis nodular linfática regional, IHC positiva, ITC no mayor de 0.2 mm.
pN0 (mol-)	No hay evidencia histológica de metástasis nodular linfática regional, datos moleculares negativos por RT-PCR <sup>2</sup> .
pN0 (mol+)	No hay evidencia histológica de metástasis nodular linfática regional, datos moleculares positivos por RT-PCR <sup>2</sup> .
pN1	Micrometástasis, o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y / o en los ganglios mamaros internos con metástasis detectada por biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente <sup>3</sup> .
pN1mi	Micrometástasis (mayores de 0.2 mm, o más de 200 células, pero no mayor que 2.0 mm).
pN1a	Metástasis en 1 a 3 nódulos linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor que 2.0 mm).
pN1b	Metástasis de nódulos de la región mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante disección de nódulo linfático centinela pero no aparente clínicamente <sup>3</sup> .
pN1c	Metástasis en 1 a 3 nódulos linfáticos axilares y en nódulos de la region mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante disección de nódulo linfático centinela pero no aparente clínicamente.
pN2	Metástasis en 4 a 9 nódulos linfáticos de la región axilar o en nódulos de la region mamaria interna aparentes clínicamente <sup>4</sup> en ausencia de metástasis de nódulos linfáticos axilares.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 nódulos linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor que 2.0 mm).
pN2b	Metástasis en nódulos linfáticos de la region mamaria interna clínicamente aparentes <sup>4</sup> en ausencia de metástasis de nódulos linfáticos axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más nódulos linfáticos axilares, o en nódulos infraclaviculares (nivel axilar III), o en nódulos de la región mamaria interna ipsolateral clínicamente detectados <sup>4</sup> en presencia de 1 o más nódulos linfáticos axilares positivos nivel I y II; o en más de 3 nódulos linfáticos axilares con micrometástasis o macrometástasis detectado por biopsia de nódulo linfático sentinela, clínicamente negativa en nódulos linfáticos de la región mamaria interna <sup>3</sup> ; o en nódulos linfáticos supraclaviculares ipsolaterales.
pN3a	Metástasis en 10 o más nódulos linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor que 2.0 mm), o metástasis a los nódulos linfáticos de la region infraclavicular (nivel III axilar).

- pN3b Metástasis en nódulos linfáticos de la región mamaria interna ipsolateral clínicamente detectado<sup>4</sup> en presencia de 1 o más nódulos linfáticos axilares positivos; o en más de 3 nódulos linfáticos axilares y en nódulos linfáticos de la región mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante disección de nódulo linfático centinela pero no detectado clínicamente<sup>3</sup>.
- pN3c Metástasis en nódulos linfáticos supraclaviculares ipsolaterales.

Notas:

- <sup>1</sup>La clasificación se basa en la disección de los ganglios linfáticos axilares, con o sin biopsia de ganglio centinela. La clasificación basada únicamente en biopsia del ganglio centinela sin posterior disección de los ganglios linfáticos axilares es designado (sn) para "ganglio centinela", por ejemplo, pN0 (sn).
- <sup>2</sup>RT-PCR: transcripción reversa / reacción de polimerasa en cadena.
- <sup>3</sup>"No es detectado clínicamente" se define como no detectados por los estudios de imagen (con exclusión de linfoscintigrafía) o no detectadas por examen clínico.
- <sup>4</sup>"Clínicamente detectado" se define como detectado por estudios de imagen (con exclusión de linfoscintigrafía) o mediante el examen clínico y las características que tiene altamente sospechosas de malignidad o una macrometástasis presumiblemente patológica basados en el examen citológico de la biopsia por aspiración con aguja fina.

### Metástasis a distancia (M)

M0	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia, pero se detectan depósitos de células tumorales en circulación sanguínea, médula ósea u otro tipo tejido ganglionar no regional no mayores de 0.2 mm y que no causan síntomas o signos de metástasis.
M1	Metástasis a distancia detectable de forma clínica y radiográfica y/o cuya histología sea mayor que 0.2 mm.

### Agrupación de TNM por etapas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1 <sup>s</sup>	N0	M0
	T0	N1	M0
Etapa IIA	T1 <sup>s</sup>	N1	M0
	T2	N0	M0
Etapa IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
Etapa IIIA	T1 <sup>s</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Etapa IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Etapa IIIC	T*	N3	M0
Etapa IV	T*	N*	M1

**Nota:** la designación de la etapa puede cambiar si los estudios de imagen revelan la presencia de metástasis a distancia, suponiendo que los estudios se llevan a cabo dentro de 4 meses a partir del diagnóstico en ausencia de progresión de enfermedad y en caso de que el paciente no haya recibido tratamiento neoadyuvante.

<sup>s</sup>T1 incluye T1mic.

\*Cualquier estadio.

Reproducido de American Joint committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois (2009).

## ANEXO 2. Consentimiento informado de la participante.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE

Participante#: \_\_\_\_\_

BSC: 06-0856-02

TÍTULO: Estudio Comparativo de Cánceres del Seno y sus Factores de Riesgo en Mujeres Mexicanas en México y en los Estados Unidos de Norteamérica.

**Se me solicita leer el siguiente documento para garantizar que este informado acerca de la naturaleza de este estudio de investigación y de cómo será mi participación en él; en el caso de dar mi consentimiento para participar. Firmando este documento indicaré que he sido informado y que doy mi consentimiento. Disposiciones federales requieren un consentimiento informado por escrito antes de participar en dicho estudio de investigación y así de esta manera que yo conozca la naturaleza y los riesgos de mi participación y pueda decidir libre e informadamente si quiero participar o no.**

#### Propósito

He sido invitada a participar voluntariamente en el proyecto de investigación con título mencionado. El propósito de esta investigación es entender los factores de riesgo del cáncer del seno en mujeres con herencia mexicana. El estudio es conducido en el Centro del Cáncer de Arizona de la Universidad de Arizona. Se me ha pedido ser parte de éste estudio porque he sido diagnosticada con cáncer del seno y soy de descendencia mexicana.

El propósito de este estudio es entender los factores de riesgo que pudieran explicar el cáncer del seno en las mujeres con herencia mexicana. El estudio buscará los diferentes factores de riesgo del estilo de vida, genética y del medio ambiente entre mujeres con herencia mexicana diagnosticadas con cáncer del seno residentes en México y en los EEUU. Además, éste estudio comparará las características clínicas (edad de diagnóstico, etapa del tumor, tamaño del tumor, etc.) de tumores en el seno en mujeres con herencia mexicana en los EEUU con las mujeres viviendo en México.

En éste estudio, yo seré parte de un estudio binacional (EEUU y México) de cáncer del seno conducido por investigadores de las siguientes instituciones: El Centro del Cáncer de Arizona de la Universidad de Arizona, El Centro del Cáncer de M.D. Anderson de la Universidad de Texas, la Universidad de Guadalajara, la Universidad de Sonora y el Instituto Tecnológico de Sonora.

Yo soy una persona elegible a participar porque he sido diagnosticada con cáncer del seno.

#### Criteria de Selección:

Yo he sido invitada a participar en éste estudio porque:

- 1) Yo he sido recientemente diagnosticada con cáncer invasivo del seno durante los últimos 24 meses.
- 2) Yo soy de descendencia mexicana.
- 3) Yo tengo 18 años de edad o más.

Yo no calificaré si:

- 1) Soy un varón.
- 2) Previamente he tenido un diagnostico de cáncer de seno, incluyendo carcinoma ductal in situ.

Junio 26 del 2009

Página 1 de 6

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE  
BSC: 06-0856-02

---

- 3) Yo no estoy dispuesta a proveer el consentimiento para la colección del tejido canceroso de mi seno.  
4) Por razones de salud, no puedo dar mi consentimiento informado o no puedo responder a las preguntas en el cuestionario del estudio.

Un total de 1275 individuos participarán en éste estudio. 200 casos vendrán de Hermosillo, Sonora, 225 casos de Ciudad Obregón, Sonora y hasta 250 casos de Guadalajara, Jalisco. En los Estados Unidos, 250 casos vendrán de Tucson y Phoenix, Arizona, y 350 casos de Houston, Texas. Se reclutarán a los participantes en el estudio durante un periodo de dos años. Mi participación en el estudio será nada más de una visita.

**Procedimiento:**

Si deseo participar en éste estudio, se me harán preguntas por un entrevistador calificado. Los temas incluirán datos demográficos (edad), historial de menstruación, historial de embarazos, uso oral de anticonceptivos y reemplazo de terapia hormonal, datos del historial médico, historial de cáncer en la familia, y factores del estilo de vida como actividades físicas y uso del alcohol. Me van a medir la cintura y la cadera. Todos estos procedimientos van a tomar de 40 minutos a una hora para completar el cuestionario. Datos clínicos como la información relacionada al diagnóstico y tratamiento se obtendrán también para éste estudio.

Con mi permiso, se obtendrán dos cucharadas de mi sangre (o una muestra de saliva que se escupe adentro de un frasquito/recipiente en el evento de que no se me pueda extraer la sangre). El material genético (ADN) va a ser extraído de la muestra de sangre o de la muestra de saliva. El ADN recolectado en este estudio se utilizará para medir la cantidad hereditaria de tipo Europeo, Africano y Nativo Americano que heredó de sus padres. Solamente los investigadores de este estudio utilizarán su ADN.

**Estudios futuros con los genes:**

Cualquier parte que sobre de la muestra de este estudio se guardará para el uso en el futuro. Cuando se haga posible, se harán pruebas con el ADN restante para encontrar nuevos genes relacionados al riesgo de cáncer de seno. Ni a usted ni a su doctor se le dará información acerca de los resultados. Estas pruebas son solamente para la investigación.

Los resultados de este estudio pudieran llegar a convertirse en nuevas invenciones o descubrimientos que pudieran tener valor comercial. No tendrían ni usted ni su familia derechos al material y no compartirían en ningún dinero u otro beneficio que pudiera resultar de estos estudios.

Al firmar este formulario está dando consentimiento para que se hagan estudios futuros, con genes, que pudieran realizarse en el laboratorio. En algunos casos una porción del ADN se pudiera mandar a otros laboratorios en la Universidad de Arizona o en otra institución que identifiquemos como colaborador de la investigación. Para proteger su privacidad ninguna información acerca de usted se incluirá con las muestras. Estas muestras se mandarán al laboratorio sin información que diga quién es usted. Etiquetamos las muestras con números que el laboratorio no puede trazar para llegar a usted o a su información.



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE  
BSC: 06-0856-02

---

**\*\*\*Manejo de los resultados del estudio:**

Éste es un estudio de investigación y su intención no es proveer información que se conozca que afecte a su cuidado médico. Si encontramos información que pudiera ser útil para su cuidado médico nos pondremos en contacto con usted o con su doctor si no la podemos contactar a usted. Si esto ocurre, el costo de haber visitado a su doctor y haberle hecho pruebas, que no sean pruebas de la investigación, será responsabilidad suya.

Yo daré mi consentimiento para que se entregue parte de mi tejido del seno después de la cirugía o después de la biopsia pre-operativa. Este tejido del tumor de la cirugía servirá para evaluar estándares clínicos y nuevos marcadores que sirvan para predecir el comportamiento del tumor con el tiempo y la respuesta al tratamiento.

**Procedimiento Opcional:** Si estoy de acuerdo, mis muestras serán almacenadas en un banco de sangre y/o en un banco de tejido. Antes de que éstas muestras se puedan utilizar serán cuidadosamente revisadas y aprobadas por el Comité de Protección de Participantes Humanos de la Universidad de Arizona. (Usted no tiene que aceptar participar en este procedimiento opcional para poder participar en este estudio).

Ni los participantes ni los doctores recibirán reportes individuales de esta investigación. Los resultados no serán incluidos en el expediente de salud del participante. Toda esta información será confidencial y utilizada solamente para la investigación.

**Riesgos:**

Mi participación en este estudio involucra algunos riesgos. Yo podría tener dolor, sangrado o moretones al obtener la muestra de sangre. Los participantes podrían desmayarse o desarrollar una infección rojiza e irritación de las venas en el lugar de obtención de la muestra de sangre.

Algunas preguntas en el cuestionario pueden resultar incómodas. Los participantes pueden oponerse a contestar cualquier pregunta que los haga sentirse incómodos. Usualmente el contestar el cuestionario no ocasiona ninguna ansiedad o preocupación a los participantes. Los participantes quiénes tengan alguna duda después de contestar el cuestionario tienen el derecho de comunicarse con su médico o al investigador principal del estudio, Dra. María Elena Martínez, Ph.D. al (520) 626-8130.

**Beneficios:**

Yo no recibiré ningún beneficio al participar en este estudio. Sin embargo, mi participación ayudará a los investigadores a entender mejor si ciertos factores de riesgo o las características de los tumores difieren entre las mujeres que viven en México y las mujeres México-Americanas viviendo en los EEUU. Esta información podrá ayudar en estudios futuros a identificar mujeres con herencia mexicana quienes pudieran tener un alto riesgo para desarrollar el cáncer del seno. El estudio también pudiera ayudar a identificar tratamientos específicos necesarios para mujeres con herencia mexicana.

**Confidencialidad:**

Mi información médica, personal y de mi salud recolectada en este estudio por la Dra. María Elena Martínez, Ph.D. (Investigador Principal), sus asociados y por el personal del estudio tal como las enfermeras y empleados de la clínica se mantendrá en manera confidencial. Mis registros serán confidenciales. No seré identificada en ningunos reportes ni publicaciones que resulten del estudio. Es posible que quieran venir los representantes del patrocinador que apoya al estudio de investigación a la Universidad de Arizona a repasar mi información. Los representantes de las agencias regulatorias (los cuales incluyen el Programa de Protección de Participantes Humanos en la Universidad de Arizona) pueden acceder mis registros. Si esto ocurre se le pudiera proveer una copia de la información a ellos pero mi nombre será removido antes de soltar la información.

La sangre, la muestra de saliva, y las muestras de tejido recolectados durante este estudio serán identificadas solamente por medio de códigos. Mi nombre ni alguna información de identificación no serán utilizados en ninguno de los reportes.

Todos los estudios adicionales llevados a cabo utilizando mis muestras de sangre, saliva, y/o tejido serán revisadas cuidadosamente y aprobadas por el Comité de Protección de Participantes Humanos de la Universidad de Arizona. Si en cualquier momento decido que mi sangre o tejido no se almacenen para futura examinación, debo comunicarme con el Investigador Principal, Dra. María Elena Martínez, Ph.D. al (520) 626-8130 o al personal designado al (520) 626-9292 y pedir que mi sangre y/o tejidos ya no sean almacenados y entonces las muestras serán destruidas.

**Costo de Participación y Compensación para el participante:**

No seré responsable por el costo de ninguna cita clínica o prueba de laboratorio relacionada a mi participación en este estudio. No se me compensará de forma financiera por mi participación en el estudio ni por viajar de y a la clínica. Pudiera recibir una Tarjeta de Regalo de Walmart con valor de \$20 dólares. También pudiera recibir una bolsa de lona con materiales y recursos de la organización "BAG IT". La organización BAG IT es una organización local sin fines de lucro cuya meta es ayudar a hacerles más fácil de obtener y disponible la información y los recursos a los pacientes y a las familias.

**Responsabilidad:**

Efectos secundarios o daños pueden ocurrir en cualquier programa de investigación a pesar de los altos estándares de cuidado medico, sin ser mi culpa o la del investigador involucrado. Efectos secundarios conocidos ya se describieron en este consentimiento. Sin embargo, algun daño pudiera ocurrir y que requiera cuidado. Firmando este consentimiento yo no renuncio a mis derechos legales. En el evento en el que se me cobre por un cuidado médico que yo piense este relacionado con la investigación, yo debo de comunicarme con el investigador principal (Dra. María Elena Martínez, Ph.D.) al (520) 626-8130. Si yo tengo alguna pregunta relacionada a mis derechos como individuo participando en la investigación, yo puedo comunicarme con la Oficina del Programa de Protección de Participantes Humanos al (520) 626-6721.

Yo puedo obtener mas información relacionada al estudio de investigación o expresar mis dudas o quejas llamando al investigador principal, Dra. María Elena Martínez, Ph.D. al (520) 626-8130. Si yo tengo preguntas relacionadas a mis derechos como participante, tengo preguntas en general, conciernes o quejas, o deseo dar aportación acerca de la investigación y no puedo comunicarme con el equipo de investigación o quisiera hablar con otra persona que no fuera del equipo de investigación puedo llamar al Programa de Protección de Participantes Humanos de la Universidad de Arizona al (520) 626-6721. Si me encuentro fuera del estado puedo llamar al teléfono de llamada gratuita (866) 278-1455., o si deseo comunicarme con el Programa de Protección de Participantes Humanos via web, yo puedo utilizar la siguiente direccion de web: <http://www.irb.arizona.edu/contact/>.

#### **CONSENTIMIENTO/AUTORIZACIÓN PARA TRATAMIENTO Y PARA PROCEDIMIENTOS OPCIONALES**

(Marque con una "X" la respuesta que escoga)

Yo elijo \_\_\_ o no \_\_\_ como procedimiento opcional que mis muestras de sangre o saliva sean almacenadas y utilizadas para una futura investigación de cáncer.

Iniciales del participante \_\_\_\_\_

Yo elijo \_\_\_ o no \_\_\_ como procedimiento opcional que mis muestras de tejido sean almacenadas y utilizadas en una futura investigación para aprender acerca de, prevenir o tratar otros problemas de salud.

Iniciales del participante \_\_\_\_\_

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE  
BSC: 06-0856-02

---

**Autorización:**

Antes de dar mi consentimiento firmando esta forma, los métodos, inconveniencias, riesgos y beneficios me han sido explicados y mis preguntas han sido contestadas. Puedo realizar preguntas en cualquier momento y tengo la libertad de retirarme del proyecto sin causar malos entendidos ni afectar mi cuidado médico. El investigador o patrocinador pueden poner fin a mi participación en este proyecto por razones que me serán explicadas. Se me proporcionará tan pronto como sea posible la información nueva que se desarrolle en el transcurso de este estudio, la cuál pudiera afectar mi voluntad de seguir participando en este proyecto de investigación. Este consentimiento sera colocado en un area designada por el Comité de participantes humanos con acceso restringido al investigador principal, Dra. María Elena Martínez, Ph.D., y personal autorizado del Departamento de Medicina y del Centro de Cáncer de Arizona. Firmando este consentimiento yo no renuncio a mis derechos legales. Recibiré una copia de este consentimiento firmado.

Después de leer la pregunta marque, "Si" o "No" y escriba su inicial.

1. Nos podemos comunicar con usted para estudios futuros?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Iniciales del participante \_\_\_\_\_

---

Firma del Participante Fecha

---

Testigo Fecha

**Declaración jurada del investigador:**

He explicado cuidadosamente a la participante la naturaleza del estudio mencionado anteriormente. Por ello certifico que hasta donde yo tengo conocimiento la persona que firma esta forma de consentimiento entiende claramente la naturaleza, demandas, beneficios y riesgos involucrados en su participación y su firma es legalmente valida. No ha existido algún problema medico, barrera con el idioma o la educación que haya afectado la comprensión de la explicación proporcionada.

---

Firma de la persona que explicó el estudio Fecha

### ANEXO 3. Cuestionario de factores de riesgo.

## ESTUDIO BINACIONAL DE CÁNCER DE MAMA “ELLA”

### CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO

#### Presentación del Estudio

Hola, mi nombre es \_\_\_\_\_.

Trabajo en \_\_\_\_\_. Quizás su Doctor ya habló con Usted acerca de un estudio muy importante de cáncer de mama que se está realizando. Este estudio es llevado a cabo por investigadores del Centro de Cáncer de la Universidad de Arizona, Centro de Cáncer M.D. Anderson de la Universidad de Texas, Universidad de Guadalajara, Universidad de Sonora e Instituto Tecnológico de Sonora.

En este estudio se le solicitará información sobre su estado de su salud, uso de tabaco y consumo de alcohol antes de que le diagnosticaran el cáncer de mama, además de preguntarle acerca de la historia de cáncer en su familia. También le solicitaremos una muestra de sangre o saliva. La información que usted proporcione a través de este cuestionario, será combinada con los datos clínicos obtenidos por su médico. Sólo los investigadores involucrados en este estudio usarán la información que usted nos proporcione, junto con la información clínica y la obtenida de la muestra de sangre o saliva.

**La información colectada será mantenida de forma confidencial y manejada como grupo, sin identificar a ningún participante de manera individual.**

## ESTUDIO BINACIONAL DE CÁNCER DE MAMA “ELLA”

### CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO

Fecha de la entrevista \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (dd/mm/aaaa)

Hora de inicio de la entrevista: \_\_\_:\_\_\_  AM o  PM

Nombre de entrevistador \_\_\_\_\_

#### INFORMACIÓN PERSONAL

1. ¿Cuál es su nombre?

Primer nombre \_\_\_\_\_ Segundo nombre \_\_\_\_\_

Apellido Paterno \_\_\_\_\_ Apellido Materno \_\_\_\_\_

2. ¿Cuál es su dirección? Dirección no está disponible / no aplica

Calle y número \_\_\_\_\_ Número interior (si aplica) \_\_\_\_\_

Colonia \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ Código postal \_\_\_\_\_

3. ¿Cuánto tiempo ha vivido en este domicilio? \_\_\_ años \_\_\_ meses

#### CUADRO PARA CAPTAR DOMICILIOS PREVIOS

Calle y número	Colonia	Ciudad	Estado	# Años o Meses en este domicilio

4. ¿Cuál es el número de teléfono en su hogar? \_\_\_\_\_  
no esta disponible / no aplica

5. ¿Cuál es el número de teléfono de su trabajo? \_\_\_\_\_  
no esta disponible / no aplica

6. ¿Cuál es el número de su teléfono celular? \_\_\_\_\_  
no esta disponible / no aplica

7. ¿Tiene una dirección de correo electrónico donde podamos contactarla?  **Si** o  **No** (*Marque la respuesta que aplique*)

*(Si cuenta con uno, escriba la dirección abajo, si No, pase a la siguiente página)*

\_\_\_\_\_

8. Este correo electrónico pertenece a: \_\_\_\_\_

## CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

1. ¿Cuál es su fecha de nacimiento? \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

2. ¿Dónde nació?

\_\_\_\_\_

*Ciudad o poblado*

\_\_\_\_\_

*Estado*

\_\_\_\_\_

*País*

3. ¿Ha vivido usted por algún tiempo en los Estados Unidos?  Sí  No

En total, ¿Cuántos años o meses ha vivido usted en los EEUU? Meses \_\_\_\_\_ Años \_\_\_\_\_

4. Dónde vivió usted **por un año o más**, cuando tenía entre 8 y 15 años de edad? Favor de indicar si era comunidad agrícola. *Inlcuya todos los lugares en los que vivió.*

	Ciudad o poblado	Estado	País	¿Comunidad agrícola?
1				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
6				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
7				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

5. ¿Dónde nació su padre? *Ciudad o poblado:* \_\_\_\_\_  No recuerdo  
*Estado:* \_\_\_\_\_  No recuerdo  
*País:* \_\_\_\_\_  No recuerdo

6. ¿Dónde nació su madre? *Ciudad o poblado:* \_\_\_\_\_  No recuerdo  
*Estado:* \_\_\_\_\_  No recuerdo  
*País:* \_\_\_\_\_  No recuerdo

7. ¿Hasta qué año estudió?

No estudió

No completó la primaria

Terminó primaria

No completó la secundaria

Terminó secundaria

Inició preparatoria pero no terminó

Terminó preparatoria

Carrera técnica sin terminar

Carrera técnica terminada

Licenciatura sin terminar

Licenciatura terminada

No terminó la especialidad, maestría o doctorado

Especialidad, maestría o doctorado terminado

(Si su respuesta es "No estudió", pasar a pregunta 9)



8. ¿Dónde terminó su educación?

EEUU

México

Otro país

Especifique \_\_\_\_\_

9. ¿Quién o quienes sostienen económicamente esta familia actualmente?

1.  Yo misma

2.  Mi pareja

3.  Ambos

4.  Mi padre

5.  Mi madre

6.  Otros, especifique \_\_\_\_\_

(Para los incisos a-f marcar el cuadro si se refiere a pesos o dólares)

a) ¿Cuánto gana mensualmente por su(s) trabajo(s) ó actividad(es)?

(Primera persona mencionada en pregunta 9).

Monto \_\_\_\_\_  pesos ó  dólares  No Sabe  No Contestó

b) ¿Cuánto gana mensualmente por su(s) trabajo(s) ó actividad(es)?

(Segunda persona mencionada en pregunta 9).

Monto \_\_\_\_\_  pesos ó  dólares  No Sabe  No Contestó

c) ¿Cuánto gana mensualmente por su(s) trabajo(s) ó actividad(es)?

(Tercera persona mencionada en pregunta 9).

Monto \_\_\_\_\_  pesos ó  dólares  No Sabe  No Contestó

d) ¿Cuánto gana mensualmente por su(s) trabajo(s) ó actividad(es)?

(Cuarta persona mencionada en pregunta 9).

Monto \_\_\_\_\_  pesos ó  dólares  No Sabe  No Contestó

e) ¿Cuánto gana mensualmente por su(s) trabajo(s) ó actividad(es)?

(Quinta persona mencionada en pregunta 9).

Monto \_\_\_\_\_  pesos ó  dólares  No Sabe  No Contestó

f) ¿Cuánto gana mensualmente por su(s) trabajo(s) ó actividad(es)?  
(Sexta persona mencionada en pregunta 9).

Monto \_\_\_\_\_  pesos ó  dólares  No Sabe  No Contestó

10. ¿Cuál es su religión?

- Católica  Protestante  Judía
- Ninguna  Otra (Especifique) \_\_\_\_\_

11. ¿Cuál es su estado civil?

- Casada  Unión libre  Viuda
- Divorciada  Separada  Soltera (nunca casada)

(Si no tiene pareja, pasar a la sección de características de la vivienda)

12. ¿Su pareja actual es de origen mexicano?

Si  No (Especifique) \_\_\_\_\_

Si su respuesta fue Si

¿Se considera mestizo? \_\_\_\_\_

¿O Pertenece a algún grupo indígena?

- Si  No  No sabe Si contestó sí, ¿Cuál grupo? \_\_\_\_\_

13. ¿Sabe leer su pareja actual o última pareja en caso de ser viuda, divorciada o separada?

- Si  No

14. ¿Qué escolaridad tiene su pareja actual?

- No estudió
- No completó la primaria
- Terminó primaria
- No completó la secundaria
- Terminó secundaria
- Inició preparatoria pero no terminó
- Terminó preparatoria
- Carrera técnica sin terminar
- Carrera técnica terminada
- Licenciatura sin terminar
- Licenciatura terminada
- No terminó la especialidad, maestría o doctorado
- Especialidad, maestría o doctorado terminado

## CARACTERÍSTICAS SOBRE LA VIVIENDA

- ¿Cuántas personas viven o residen normalmente en esta vivienda, tomando en cuenta niños, ancianos y recién nacidos (incluya a los sirvientes que duermen aquí)?

Total de personas \_\_\_\_\_

- ¿Cuántos cuartos hay en su vivienda, sin contar, baños y pasillos?

Total de cuartos \_\_\_\_\_

- ¿Cuántos cuartos usan como dormitorio?

Total de cuartos \_\_\_\_\_

4. ¿De qué material es la mayor parte del piso de su vivienda?

Tierra

Cemento o firme

Mosaico

Madera

Vitropiso

Otro, especifique \_\_\_\_\_

- En su vivienda cuenta con:

Agua entubada dentro de la vivienda

Agua entubada fuera de la vivienda, pero dentro del terreno.

Agua entubada de llave pública (o hidrante)

Otro, especifique \_\_\_\_\_

6. ¿En su vivienda tiene drenaje o desagüe de aguas sucias?

A la red pública

A una fosa séptica

A una tubería que va a dar a una barranca o grieta

A una tubería que va a dar a un río, lago o mar

No tiene drenaje

Otro, especifique \_\_\_\_\_

7. En su vivienda, ¿para ir al baño con qué cuenta?

- Excusado de agua corriente
- Excusado sin agua corriente
- Letrina o fosa séptica
- Hoyo negro
- Hacén al aire libre
- Otro, especifique \_\_\_\_\_

8. ¿En su vivienda cuenta con energía eléctrica?

- Sí  No Especifique \_\_\_\_\_

9. De la siguiente lista, ¿con qué bienes cuenta su hogar?

<b>Bienes con los que cuenta su hogar</b>	
¿Estufa de gas o eléctrica?	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
¿Servicio de teléfono, que no sea el celular?	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
¿Usted o algún miembro de su familia cuenta con celular?	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
¿Calentador de agua o boiler?	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Reproductor de CD	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Reproductor de DVD	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Televisión	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Refrigerador	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Aire acondicionado	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Lavadora	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Horno de microondas	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Licuada	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Aspiradora	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Automóvil o camioneta propia	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Computadora	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
Si su respuesta es "sí", ¿Tiene servicio de Internet?	• Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe

## HISTORIA OCUPACIONAL

A continuación le preguntaremos acerca del tipo de trabajo que ha desempeñado.

1. ¿Ha trabajado por un año o más, en los que haya percibido salario?  Sí  No  
(Si su respuesta es No, pasar a la pregunta 3)

2. ¿Que trabajo ha desempeñado la mayor parte de ese tiempo? Escoja una **categoría** y enseguida el **tipo de trabajo** que mejor describa su actividad en el mismo.

a)  **Limpieza y mantenimiento de edificios, casas, terrenos, etc...**

¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años

- Empleada doméstica (que cocina)/Intendencia/Responsable mantenimiento de un edificio
- Jardinera/Podadora de árboles
- Mantenimiento casa (limpieza)/Mantenimiento de algún terreno/Supervisora de mantenimiento

b)  **Ocupación de oficina y apoyo administrativo**

¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años

Envíos/ Recepción

- Capturista/Mecanógrafa
- Secretaria/Asistente administrativa  Empleada en financiera/Empleada de banco
- Trabajadora de correos/Telégrafos  Cobradora
- Información/Registros/Recepcionista  Empleada de Hotel/Motel
- Almacenista, elabora requisiciones

c)  **Ocupación en Producción**

¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años

- Ensambladora
- Elaboración de comida rápida
- Panadería /Repostería
- Elaboración de embutidos/Curtido de carnes
- Elaboración de bolsas de plástico
- Trabajo en lavandería (Secado/Lavado/Planchado)
- Trabajo en textiles (mezcla de colorantes, teñido de ropa, etc)
- Empacadora
- Trabajadora de metal (platería, artículos de cobre, etc)
- Elaboración/Envasado de alimentos

d)  **Preparación de alimentos y servicios relacionados** ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años

- Mesera
- Servicio de alimentos (preparación y venta en fondas, restaurantes, etc)
- Cocinera (restaurante, escuela...)
- Cajera del negocio
- Servicio de Bar (preparación de bebidas)

- e)  **Educación y empleos relacionados**      ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años
- Maestra de Licenciatura o Posgrado
  - Maestra (Primaria/Secundaria/ Educación especial)
  - Asistente de maestro
  - Estudiante de tiempo completo
  - Bibliotecaria/Empleada de librería
- f)  **Ventas y ocupaciones relacionadas**      ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años
- Ventas de liquidación/Cajera/Negocio de ventas
  - Promotoras/Dependiente de mostrador
  - Representante de ventas/Agente de ventas
  - Telemercadeo (Ventas por teléfono, TV, radio, etc. )
- g)  **Transporte de personal o de materiales**      ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años
- Chofer de camión/Taxi
  - Chofer privado/Guardia estacionamiento/Servicio estacionamiento
  - Venta de productos en vehiculo/Entrega productos en vehiculo
  - Transporte escolar (carro o camión)
  - Proveedor de materiales
- h)  **Trabajo de apoyo en el área de la Salud**      ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años
- Ayudante en institución de salud/Ayudante de enfermera
- Asistente médico/Asistente dental
- i)  **Administrador/Responsable área**      ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años
- Mercadotecnia/Relaciones públicas /Gerente de ventas       Computadora/Información
  - Director de negocio de bienes raíces       Supervisión de construcción
  - Administrador de negocio de alimentos       Gerente de hotel
  - Director de servicios funerales
- j)  **Profesional y técnico de las áreas de la salud**      ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años
- Profesional de salud (doctor, dentista, licenciada en enfermería, terapeuta)
  - Técnico, enfermera general o auxiliar de enfermería, paramédico
- k)  **Arquitectura e ingeniería**      ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años
- Arquitecto/Valuador/Cartógrafa (dibujante de mapas)
  - Ingeniero civil
- l)  **Trabajo de construcción**      ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años
- Fabricación y decoración de ladrillo / Oficial de Albañilería
  - Carpintería
  - Instaladora de tapiz de pared/Instalación de mosaico o vitro-piso
  - Instalación de teja

- Electricista
- Instalación de alfombras/Piso vinílico
- Otras labores de construcción

m)  **Trabajo social y comunitario** ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años  
 Consejera  Trabajadora social  
 Agente de vigilancia (supervisor legal)  Religiosa

n)  **Servicios de protección** ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años  
 Oficial de la correccional/Cárcel/Policia/Tránsito  
 Bombera/Socorrista cruz roja  
 Guardia de seguridad/Detective privado

o)  **Personal de cuidado y de servicio** ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años  
 Supervisora de niños/Niñera  
 Ayudante en casa- hogar/Cuidado de ancianos  
 Cuidado y/o transporte de equipaje en hotel/ Conserje  
 Estilista (corte de pelo, peinado, maquillaje, manicurista...)  
 Organizadora de eventos sociales  
 Venta de boletos/Entrega-recepción de boletos  
 Trabajadora en parque o lugar recreativo

p)  **Negocios/Finanzas** ¿Por cuanto tiempo? \_\_\_\_ años  
 Agente de compra-venta  
 Recursos humanos /Capacitación  
 Contador/Auditor

q)  **Artes, Diseño, Entretenimiento, Deportes/Medios de Comunicación**  
 ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años

r)  **Ocupación legal (Asistente legal)** ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años

s)  **Ciencias sociales, físicas y de la vida** ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años

t)  **Agricultura, Pesca, y Forestación** (trabajo de campo (siembra y/o rancho (cuidado de animales)  
 ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años

u)  **Otras, Especifique** \_\_\_\_\_ ¿Por cuánto tiempo? \_\_\_\_ años

Si **NO** mencionó trabajar en el campo en la pregunta "t"(Agricultura, Pesca y Forestación), pregunte:

3 ¿Ha realizado algún trabajo de campo? (con o sin salario)

- Sí  No (Si contestó No y la respuesta t no se marcó antes -ej. el trabajo de campo no es su trabajo usual- pasar a la siguiente sección)

*Si contestó SI, o si marcó la respuesta “t” antes (ej. el trabajo de campo es usual para ella), pregunte:*

4. En total, ¿cuántos meses ha trabajado en el campo?

\_\_ \_\_ meses  No recuerdo

5. ¿A qué edad o en que año usted comenzó a realizar trabajo en el campo?

Edad \_\_ \_\_ Ó Año \_\_ \_\_ \_\_ \_\_  No recuerdo

6. ¿A qué edad o en qué año Usted dejó de trabajar en el campo?

Edad \_\_ \_\_ Ó Año \_\_ \_\_ \_\_ \_\_  No recuerdo

ó \_\_ \_\_ Usted continua trabajando en el campo

7. Mencione los cultivos más comunes o animales de cría, o granja, con los cuáles usted ha trabajado más. *Mencione todos los que apliquen.*

	Cultivo/granja/cría de animales		Cultivo/granja/cría de animales
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

**OBSERVACIONES EN ESTA SECCIÓN:**



## EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS

Las siguientes preguntas se refieren a diferentes productos que contienen químicos con los cuales usted pudo haber tenido contacto. Los plaguicidas son químicos utilizados para matar plagas en plantas o animales y algunos de ellos son los insecticidas, herbicidas y fungicidas. Los insecticidas matan o evitan el crecimiento de insectos. Los herbicidas controlan o destruyen plantas como la maleza. *(Nota: está disponible una lista de nombres comerciales).*

1. ¿Se utilizaron plaguicidas dentro de su casa en **los 3 años previo a su diagnóstico de cáncer de mama?**

- Si  No  No sabe

2. ¿Se utilizaron plaguicidas fuera de su casa en **los 3 años previo a su diagnóstico de cáncer de mama?**

- Si  No  No sabe

3. ¿Vivió usted alguna vez en su vida **en una comunidad agrícola o ciudad** donde se aplicaban plaguicidas?

- Si  No  No sabe *(si contestó no o no sabe, pasar a pregunta 6)*

4. ¿Vivió usted alguna vez en su vida **en una comunidad agrícola** donde se aplicaban plaguicidas? *(marcar todas las que apliquen)*

- Si  No  No sabe *(si contestó no o no sabe, ir a pregunta 5)*

Si contestó si, marcar en las opciones de abajo, las veces en toda su vida en que usted haya vivido en esta comunidad *(marcar todas las que apliquen)*

- Cuando nació
- En la niñez temprana (hasta la edad de 5 años, es decir antes de comenzar la escuela)
- Durante los años de escuela primaria (6-12 años de edad)
- En la adolescencia) (13-18 años de edad)
- Como adulto joven (19-25 años de edad)
- Vida adulta (>25 años de edad)
- Toda la vida

5. ¿Vivía usted en una **ciudad** donde se aplicaban plaguicidas? *(marcar todas las que apliquen)*

- Si  No  No sabe *(si contestó no o no sabe, ir a la pregunta 6)*

Si contestó si, marcar en las opciones de abajo, las veces en toda su vida en que usted haya vivido en esta ciudad *(marcar todas las que apliquen)*

- Cuando nació
- En la niñez temprana (hasta la edad de 5 años, es decir antes de comenzar la escuela)
- Durante los años de escuela primaria (6-12 años de edad)
- En la adolescencia (13-18 años de edad)
- Como adulto joven (19-25 años de edad)

- Vida adulta (>25 años de edad)
  - Toda la vida
6. ¿Personalmente usted ha mezclado o aplicado plaguicidas por cualquier motivo?
- Si     No     No sabe *(si contestó no o no sabe, ir a siguiente sección)*
- Si contestó sí, ¿qué tipo de plaguicidas? \_\_\_\_\_  No sabe

**OBSERVACIONES EN ESTA SECCIÓN:**

## HISTORIA DE TABAQUISMO

1. ¿Durante toda su vida, ha fumado cuando menos 100 cigarrillos (5 cajetillas)?

Sí, actualmente fumo

Sí, pero ya no fumo

No, nunca

No contestó (*Si la respuesta es no o si no contestó, pasar a la pregunta 6*)

2. ¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar? \_\_\_\_\_ edad  No recuerdo

• No contestó

3. En promedio, ¿cuántos cigarrillos fuma/o fumaba?

\_\_\_\_ (número) cigarrillos por  Día  Semana  Mes  Año  No recuerdo  No contestó

*Si es fumador actual, pasar a la pregunta 6*

4. ¿Qué edad tenía cuando dejó de fumar? \_\_\_\_\_ edad  No recuerdo  No contestó

5. ¿Por cuántos años fumó cigarrillos? *No tome en cuenta cuando dejó de fumar por 6 meses o menos.*

Número de: \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_ meses (más de 6 meses)  No recuerdo  No contestó

6. ¿Alguna vez ha estado expuesta al humo de otros fumadores?

(Raramente = menos de una vez por mes. Regularmente = diario)

### **De niña, en la casa:**

Nunca/raramente  Algunas veces  Regularmente  No recuerdo  No contestó

### **En edad adulta, en la casa:**

Nunca/raramente  Algunas veces  Regularmente  No recuerdo  No contestó

### **En edad adulta, en el trabajo:**

Nunca/raramente  Algunas veces  Regularmente  No recuerdo  No contestó

## HISTORIA SOBRE INGESTA DE ALCOHOL

Me gustaría preguntarle acerca de su consumo de bebidas alcohólicas. Estas incluyen cerveza, vino y licor (cocteles, whisky, ginebra, ron, tequila, mezcal, bacanora, etc).

1. Durante toda su vida, ¿ha tomado cuando menos un total de 12 bebidas alcohólicas de cualquier tipo?

Sí  No  No recuerdo  No contestó

(Si la respuesta es **sí**, continuar con esta página, de otra manera, pasar a la Sección de Historia Menstrual)

2. En cualquier año, ¿ha tomado al menos 12 bebidas alcohólicas de cualquier tipo? Por una bebida, me refiero a una lata o botella de cerveza de 350 ml (un bote normal), un vaso de vino de 115 ml, o una copita (30 ml) de licor (incluyendo cocteles).

Sí  No  No recuerdo  No contestó

3. En **los 3 años previos al diagnóstico**, ¿cuántos días tomó bebidas alcohólicas de cualquier tipo? Intente recordar cuántos días por semana, mes o por año.

\_\_\_ Días por:  Semana ó  Mes ó  Año  No recuerdo  No contestó  
 No tomó bebidas alcohólicas (Si no tomo bebdas alcohólicas, pase a la pregunta 6)

4. En **los 3 años previos al diagnóstico**, en esos días que tomó bebidas alcohólicas, en promedio, ¿cuántas bebidas tomó?

\_\_\_ (número de) Bebidas por día  No recuerdo  No contestó

5. En **los 3 años previos al diagnóstico**, ¿cuántos días tomó 5 o más bebidas en un solo día?

\_\_\_ (número de) Días  No recuerdo  No contestó

6. ¿Hubo alguna vez o veces en su vida en la que tomó 5 o más bebidas alcohólicas de cualquier tipo casi todos los días?

•  Sí  No  No recuerdo  No contestó

7. ¿Tomó en promedio una o más bebidas alcohólicas **por mes** durante un periodo de un año cuando tenía aproximadamente las edades que se mencionan a continuación?

Edad 15	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No recuerdo	<input type="checkbox"/> No contestó	<input type="checkbox"/> No aplica
Edad 30	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No recuerdo	<input type="checkbox"/> No contestó	<input type="checkbox"/> No aplica
Edad 50	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No recuerdo	<input type="checkbox"/> No contestó	<input type="checkbox"/> No aplica
3 años antes diagnóstico	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No recuerdo	<input type="checkbox"/> No contestó	<input type="checkbox"/> No aplica

## HISTORIA MENSTRUAL

El siguiente grupo de preguntas se refiere a sus periodos menstruales.

1. ¿Qué edad tenía cuando inició con su primer período menstrual?  
\_\_\_\_\_ Edad en años    ó     Nunca tuvo un periodo menstrual    ó     No recuerdo
2. Después de que comenzó su ciclo menstrual, ¿cuánto tiempo pasó para que usted tuviera ciclos regulares? (Su ciclo es el intervalo desde el primer día del período hasta el primer día del siguiente período).
  - <2 años     2-4 años     5 años o más     Nunca se regularizó     No recuerdo
3. ¿En general considera usted que sus ciclos menstruales son regulares? (sin incluir cuando estuvo usted embarazada o tomando anticonceptivos orales)
  - Si     No     No recuerdo
4. Si contestó no a la pregunta 3, ¿alguna vez tomó usted anticonceptivos orales específicamente para ayudar a regular sus ciclos menstruales?
  - Si     No     No recuerdo
5. ¿En general, cada cuántos días se le presentaban sus ciclos menstruales (intervalo desde el primer día del período hasta el primer día del siguiente período) **antes de los 40 años de edad**?  
 <26 días     26-30 días     >30 días     No recuerdo
6. ¿Ha llegado a la menopausia? (No tiene útero, o sus periodos se han detenido por 12 meses o más)  
 Si     No, pero tiene períodos irregulares     No    (Si no, pasar a la Sección de Embarazos)
  - a) ¿Qué edad tenía cuando sus períodos se detuvieron? \_\_\_\_\_ Edad en años
  - b) ¿Por qué se detuvieron sus periodos?
    - Menopausia natural (cambio de la vida)
    - Histerectomía, le quitaron solamente la matriz
    - Histerectomía, le quitaron un ovario
    - Histerectomía, le quitaron ambos ovarios
    - Histerectomía, pero no sabe si le quitaron ambos ovarios
    - Quimioterapia por cáncer
    - Tratamiento con Radiaciones
    - No recuerdo

## HISTORIA DE EMBARAZOS

1. ¿Alguna vez ha estado usted embarazada?  Sí  No

*(Si no, pasar a la Historia Sobre Salud de los Senos)*

- Si contestó Sí, ¿cuantos embarazos ha tenido en total? Incluya si está actualmente embarazada.

**Número de embarazos:** \_\_\_\_\_

3. ¿Actualmente está embarazada?

No  Sí *(Si la respuesta es Sí, continúe con la siguiente sección pero no complete información sobre su actual embarazo.)*

Enseguida le hare algunas preguntas con respecto a todos sus embarazos. Por favor, incluya todos los embarazos (nacidos vivos, embarazos tubáricos o ectópicos, nacidos muertos, y abortos/embarazos que terminaron), y todos los hijos e hijas ya sea que vivan actualmente o no.

*Aviso al entrevistador: Use páginas adicionales para cada embarazo si es necesario e incluyalas al final del cuestionario. Por favor indique si se incluyeron paginas adicionales en la linea al final de cada página.*

## HISTORIAL DE EMBARAZOS

Pregunte esto sobre cada embarazo	Embarazo # _____ (Favor de indicar el número del embarazo)				
¿Qué edad tenía cuando se embarazó?	_____ Años				
¿Cuál fue el resultado de este embarazo? <i>Escoja una opción</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un solo nacido vivo</li> <li>• Múltiple nacimiento, algunos vivieron</li> <li>• Múltiple nacimiento, ninguno vivió</li> <li>• Nacido muerto (&gt;5 meses)</li> <li>• Un aborto/terminación (&lt;5 meses)</li> <li>• Embarazo tubárico o ectópico</li> </ul> <p style="text-align: right;"><i>Pasar al la siguiente pregunta si la respuesta es e o f</i></p>				
¿Fue un parto vaginal o de cesárea? <i>Escoja una opción</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaginal</li> <li>• Cesárea</li> </ul>				
¿Le dio pecho a este bebé? <i>Escoja una opción. Si No, siga a la siguiente pregunta.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> <li>• No recuerdo</li> <li>• No aplica</li> </ul>				
<b>SI LA RESPUESTA ES SÍ:</b> ¿Cuánto tiempo le dio pecho?	Número de: _____ <input type="checkbox"/> Semanas <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo				
<b>ESCOJA UNA DE LAS TRES OPCIONES PARA LA SIGUIENTE PREGUNTA:</b>					
<b>OPCIÓN 1:</b> ¿Cuánto peso aumentó desde el inicio de su embarazo hasta el tiempo de su parto?	<b>Peso Aumentado:</b> _____ <input type="checkbox"/> Kg o <input type="checkbox"/> Lbs <input type="checkbox"/> No recuerdo <input type="checkbox"/> No estuve bajo el cuidado de un médico				
<b>OPCIÓN 2:</b> En un embarazo normal, es usual que la mujer aumente en peso. ¿Cuánto peso aumentó desde el inicio de su embarazo hasta el tiempo de su parto?	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><b>En Kg</b></td> <td style="width: 50%; border: none;"><b>En Lbs</b></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 10</li> <li>• 10 - 15</li> <li>• 16 - 19</li> <li>• ≥ 20</li> <li>• No recuerdo</li> <li>• No estuve bajo el cuidado de un médico</li> </ul> </td> <td style="border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 22</li> <li>• 22 - 34</li> <li>• 35 - 43</li> <li>• ≥ 44</li> <li>• No recuerdo</li> <li>• No estuve bajo el cuidado de un médico</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>En Kg</b>	<b>En Lbs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 10</li> <li>• 10 - 15</li> <li>• 16 - 19</li> <li>• ≥ 20</li> <li>• No recuerdo</li> <li>• No estuve bajo el cuidado de un médico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 22</li> <li>• 22 - 34</li> <li>• 35 - 43</li> <li>• ≥ 44</li> <li>• No recuerdo</li> <li>• No estuve bajo el cuidado de un médico</li> </ul>
<b>En Kg</b>	<b>En Lbs</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 10</li> <li>• 10 - 15</li> <li>• 16 - 19</li> <li>• ≥ 20</li> <li>• No recuerdo</li> <li>• No estuve bajo el cuidado de un médico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 22</li> <li>• 22 - 34</li> <li>• 35 - 43</li> <li>• ≥ 44</li> <li>• No recuerdo</li> <li>• No estuve bajo el cuidado de un médico</li> </ul>				
<b>OPCIÓN 3:</b> ¿Cuánto pesó usted al inicio de este embarazo?  ¿Cuánto pesó usted al tiempo de su parto?	<b>Peso:</b> _____ <input type="checkbox"/> Kg o <input type="checkbox"/> Lbs <input type="checkbox"/> No recuerdo <input type="checkbox"/> No estuve bajo el cuidado de un médico  <b>Peso:</b> _____ <input type="checkbox"/> Kg o <input type="checkbox"/> Lbs <input type="checkbox"/> No recuerdo <input type="checkbox"/> No estuve bajo el cuidado de un médico				
¿Algún médico o alguien del personal de salud le dijo a usted que tenía diabetes durante su embarazo? <i>Escoja una opción</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> <li>• No recuerdo</li> <li>• No estuve bajo el cuidado de un médico</li> </ul>				

└─ Página adicional incluida



## HISTORIA SOBRE SALUD DE LOS SENOS

En esta sección le voy a preguntar sobre los exámenes y/o pruebas que se haya realizado en sus senos antes de desarrollar cáncer de mama.

1. **Antes de su diagnóstico de cáncer de mama**, ¿alguna vez se realizó un autoexamen de los senos?  
 Sí  No

2. **Antes de su diagnóstico de cáncer de mama**, ¿alguna persona del personal de salud le examinó los senos? (Por ejemplo: médico, enfermera, ginecólogo, etc.)  
 Sí  No

3. **Antes de su diagnóstico de cáncer de mama**, ¿alguna vez tuvo una mamografía?  
(No tomar en cuenta la mamografía que se hizo para el diagnóstico de cáncer de mama.)  
 Sí  No (Si No, pase a la pregunta 6. Si contesta Sí, omita la pregunta 6)

4. ¿Cuántos años tenía cuando se hizo la primera mamografía? \_\_\_\_\_ años

5. ¿Cuántas mamografías se ha hecho en los últimos 5 años? \_\_\_\_\_

6. Si no se ha hecho una mamografía, ¿por qué? (Marque todo lo que aplique)

- Muy cara, no tenía seguro médico
- El doctor no lo recomendó
- Miedo (al dolor o a los resultados)
- No sintió que fuera importante / No sabía que lo necesitara
- Le recomendaron que no se hiciera uno
- Nunca había escuchado de eso
- No se podía transportar (a un lugar donde la hicieran)
- No tenía tiempo, estaba muy ocupada
- Tiene menos de 40 años
- Está muy mayor, no lo necesita
- No sabía a dónde ir
- No pude encontrar quien me cuidara a los niños
- No tengo fé en los médicos
- No especificó razón
- Otro, especifique \_\_\_\_\_

7. **Aparte de la biopsia con la cual se le hizo el diagnóstico de cáncer de mama**, ¿tuvo alguna otra biopsia de seno antes del diagnóstico?

Sí  No (Si No, pasar a la pregunta 8)

a) Si la respuesta es sí, ¿cuántas biopsias de seno ha tenido en total? \_\_\_\_\_  No Recuerdo

b) De éstas, ¿cuántas fueron negativas para cáncer de mama? \_\_\_\_\_  No Recuerdo



12. ¿Alguna vez ha tenido alguna cirugía de los senos **previo a su diagnóstico**, excluyendo biopsias?  
 Sí  No (Si no, pasar a la siguiente página a la Sección de Historia Médica)

13. ¿Qué tipo de cirugía de seno tuvo? (Marcar todas las que aplican)

Reducción de los senos

Agrandamiento de los Senos

Otro, especificar \_\_\_\_\_

## HISTORIA MÉDICA

En esta sección le voy a preguntar acerca de su historia médica.

1. ¿Alguna vez se le ha diagnosticado cáncer previo a su cáncer de mama?

Sí  No (Si no, pasar a la pregunta 2)

Tipo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_ ¿Recibió tratamiento?  Sí  No

- ¿Alguna vez el doctor o algún otro personal de salud le dijo que tiene o tenía alguna de las siguientes condiciones?

Condición	¿Si tiene o ha tenido la condición?	Edad
Enfermedad del Corazón	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Presión Arterial Alta (No durante el embarazo)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Colesterol Alto	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Ataque al Corazón	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Diabetes insulino-dependiente (No durante el embarazo)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Diabetes no insulino-dependiente	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Miomas en el útero	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Endometriosis	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Ovarios poliquísticos (Síndrome de Stein-Leventhal)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Quistes en los Ovarios	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Lupus	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Artritis Reumatoide	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Osteoporosis	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Hipertiroidismo (actividad incrementada)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo

T- 160209

Condición	¿Si tiene o ha tenido la condición?	Edad
Hipotiroidismo (actividad disminuida)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Enfermedad de la vesícula	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Hepatitis B	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Hepatitis C	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
Hepatitis, tipo desconocido	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo
¿Alguna vez ha tenido una Criocirugía o colposcopía (por Papanicolau anormal)?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Recuerdo	_____ <input type="checkbox"/> No Recuerdo

¿Otros problemas no mencionados?

Sí  No

Si responde Sí especificar \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  No recuerdo  
 especificar \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  No recuerdo  
 especificar \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  No recuerdo

3. Las mujeres reciben tratamiento con radiaciones en el pecho por condiciones como la tuberculosis, problemas de senos después de dar a luz, enfermedad de Hodgkin y otras condiciones. **Antes de su diagnóstico de cáncer de mama**, ¿alguna vez recibió tratamiento con radiaciones **en el pecho** por un problema médico? Por favor no incluya tratamiento con radiaciones para el cáncer de mama o rayos X en el pecho.

Si  No (Si No, pasar a la siguiente sección)

¿Que edad tenía la **primera** vez que recibió este tratamiento? \_\_\_\_\_ edad en años

¿Para qué enfermedad o condición recibió este tratamiento? (Escoja las opciones que apliquen)

- Tuberculosis
- Enfermedad de Hodgkin
- Problemas de Seno (mastitis post-parto)
- Otro \_\_\_\_\_ (*especificar*)

## USO DE MEDICAMENTOS

1. ¿Ha usado algún analgésico para el dolor (prescrito o no prescrito) **en algún momento de su vida al menos 2 veces por semana por un mes o más?**

Sí  No  No recuerdo

2. ¿Ha usado medicamentos para enfermedades como artritis reumatoide, lupus, asma, púrpura, alergias o transplantes, entre otras, **en algún momento de su vida al menos dos veces a la semana por un mes o más?**

Sí  No  No recuerdo

3. Si la respuesta es si a las pregunta 1 y/o 2, por favor proporcione la siguiente información acerca del uso de analgésicos

Medicamento	Tomado alguna vez	Edad inició	Edad finalizó	Duración total
		NR si No recuerdo	NR si No recuerdo	Años ó meses
Acido acetilsalicílico (ej. Aspirina, Aspirina-protect, Antacsal, Cardio-protect,)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí pasado <input type="checkbox"/> Sí ahora	Edad <input type="checkbox"/> NR	Edad <input type="checkbox"/> NR	<input type="checkbox"/> Años O <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> NR
Acetaminofen o Paracetamol (ej. Tylenol, Panadol, saridon, tylex, temprá, theraflu, vickpirena)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí pasado <input type="checkbox"/> Sí ahora	Edad <input type="checkbox"/> NR	Edad <input type="checkbox"/> NR	<input type="checkbox"/> Años O <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> NR
Medicina antiinflamatoria no esterooidal/Ibuprofeno (ej.:days, actron, advil, ainex, atalgan, diprodol, dolprin, dolprofen, febratic, tabalón.) Diclofenaco, (deflox, flogokent fustaren, volfenak, voltarén) Naproxeno (ej.:flanax, blocacid, decosil, flogen, fuxen, naflapen.)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí pasado <input type="checkbox"/> Sí ahora	Edad <input type="checkbox"/> NR	Edad <input type="checkbox"/> NR	<input type="checkbox"/> Años O <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> NR

Medicamento	Tomado alguna vez	Edad inicio	Edad finalizó	Duración total
Corticosteroides orales u otros medicamentos para supresión inmune como para artritis reumatoide o lupus, Ej. Triamcinolona (Nasacort AQ, Zamacort), Dexametasona (Alin, Decadron), Hidrocortisona (Flebocortid), Metilprednisolona (Advantan, Criosolona), Prednisolona (Prelona), Prednisona (Deltasona, Orasona), Hidroxicloroquina (Plaquenil), Sulfasalazina (Azulfidine), Metotrexato (Ledetrexate, Texate, Reumatrex), Azatiopirona (Azatrimem), Ciclosporina (Ciclosporina A, Gengraf), citaloporam (Hidrofosfin, Ledoxina):	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí pasado <input type="checkbox"/> Sí ahora	___ Edad  <input type="checkbox"/> NR	___ Edad  <input type="checkbox"/> NR	<input type="checkbox"/> Años O <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> NR
Otros – no especificados	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí pasado <input type="checkbox"/> Sí ahora	___ Edad  <input type="checkbox"/> NR	___ Edad  <input type="checkbox"/> NR	___ Años ___ Meses <input type="checkbox"/> NR

## CONTROL DE LA NATALIDAD Y USO DE HORMONAS

Ahora le voy a hacer algunas preguntas acerca del consumo de pastillas anticonceptivas y otros tipos de medicamentos para el control de la natalidad. Estos se pueden tomar por varias razones, como prevenir el embarazo, prevenir menstruaciones dolorosas o irregulares, prevenir acné, calambres en la menstruación, etc.

1. ¿Ha usado alguna vez métodos anticonceptivos hormonales **por 3 meses o más** por alguna razón (excepto menopausia)? Esto incluye pastillas, inyecciones, implantes y parches.

Sí  No  No recuerdo (Si la respuesta es No o si No recuerdo, pasar a la pregunta 7)

2. ¿Tomó pastillas anticonceptivas/hormonas?

Sí, actualmente las uso (en los últimos 6 meses)

• Sí, las usé en el pasado (hace más de 6 meses)

• Nunca las usé

3. ¿Qué edad tenía cuando empezó a tomar las pastillas anticonceptivas/hormonas? \_\_\_\_ años de edad

No recuerdo

4. ¿Qué edad tenía cuando dejó de tomar las pastillas anticonceptivas/hormonas? \_\_\_\_ años de edad

No recuerdo

5. Sin contar los lapsos de tiempo en los que dejó de tomar las pastillas, ¿por cuánto tiempo

(incluyendo todo el tiempo) utilizó pastillas anticonceptivas/hormonas? \_\_\_\_  años ó  meses

No recuerdo

6. ¿Qué tipo de métodos anticonceptivos/hormonas utiliza o utilizó? Favor de responder en la tabla de abajo (Ayudarse con el cuadro de planificación familiar).



Tipo	¿Alguna vez ha tomado?	Número total de años ó número total de meses
Pastillas anticonceptivas (ej.:Levonogestrel/Etinilestradiol, Desogestrel, Mercilon, Diane, Norepisterona/Etinilestradiol (Mesigyna), Alasse, Belara, Nordet, Exluton, Cerazette Cilest, Eunice-35 ED, Gynovin, Noracet, Minesse, Microlut, Gynovin CD, Marvelon, Mercilon, Minulet, Microgynon, Microgynon CD, Nordiol, Novial, Ovrál 21, Secuentex 21, Primogyn, Trinodiol, Triquilar, Yasmin)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Inyecciones anticonceptivas (ej. Anafertin, Cyclofenina, Megestron, Mesigyna, Noristerat, Patector, Patector NF, Perfemma, Perlutal)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Implantes para el control de la natalidad (ej. Implanon)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Parches anticonceptivos (ej. Evra)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Anillo vaginal (ej. Nuva Ring)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Mirena (Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Sin-a-gen (Ovulo)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Dispositivo intra-uterino (DIU)  Con hormona Sin hormona (Encerrar en circulo según el caso)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Otro _____	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	<input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo

A continuación le haré preguntas acerca del uso de hormonas femeninas. Estas regularmente se utilizan para aliviar los síntomas de la menopausia como los calores o bochornos. Estas hormonas pueden presentarse en forma de pastillas, inyecciones, parches, cremas o supositorios vaginales.

7. ¿Alguna vez ha utilizado terapia hormonal de reemplazo como los estrógenos o la progesterona? Estos incluyen pastillas, inyecciones, parches, cremas o supositorios vaginales. No se incluyen pastillas anticonceptivas o medicamentos para la fertilidad.

- Sí, actualmente las uso (en los últimos 6 meses)  
 Sí, las usé en el pasado (hace más de 6 meses)  
 No     No recuerdo    (Si la respuesta es No o No Recuerdo, pasar a la pregunta 10)

8. ¿Por cuánto tiempo en total utilizó terapia hormonal de reemplazo? (Años o meses)

\_\_\_  Años    ó     Meses     No recuerdo

9. ¿Qué tipo de terapia hormonal de reemplazo utiliza o utilizó? (Favor de responder en la tabla de abajo)

Tipo	¿Alguna vez ha tomado?	Número total de años ó Número total de meses
Pastillas que contienen estrógeno <b>solamente</b> (Ej. Desogestrel)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	___ <input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Pastillas que contienen progestina <b>solamente</b> (Ej. Depo-Provera, Levonogestrel/Etinilestradiol, Microgynon, Trinodiol, Triquilar)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	___ <input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Pastillas que contienen estrógeno <b>más</b> progestina (Ej. Minesse, Nordeste, Nordiol)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	___ <input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Parches que contienen estrógeno <b>solamente</b>	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	___ <input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Parches que contienen estrógeno <b>más</b> progestina (Ej. Evra)	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	___ <input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo
Tipo – No sabe	<input type="checkbox"/> Usa actualmente <input type="checkbox"/> Usó en el pasado <input type="checkbox"/> No ha usado	___ <input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> No recuerdo

10. ¿Ha utilizado alguna vez medicamentos para la fertilidad? (Ej. Clomid, Pergonal, Metrodin)  
 Sí     No     No recuerdo    (Si la respuesta es no o no sé, pasar a la siguiente sección)

11. ¿Por cuánto tiempo en total utilizó medicamentos para la fertilidad? (Años o meses)  
 \_\_\_  Años    ó     Meses     No recuerdo

## HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER

En esta sección le voy a hacer preguntas acerca de la historia de cáncer en miembros de su familia. Esto incluye miembros de la familia vivos o que hayan fallecido. Favor de no incluir medios hermanos.

- 1 a. ¿Es usted adoptada?  Sí  No  
 b. Si la respuesta anterior fue **Sí**, ¿Conoce a algunos de sus parientes de sangre?  
 Sí  No

2. ¿Alguno de sus parientes inmediatos (hermanos, hijos, padres, abuelos, tíos) ha sido diagnosticado con cáncer?

- Sí  No  No Sabe (Si la respuesta es No o No Sabe, pasar a la siguiente sección)

Para cada uno de los miembros de la familia que le mencione, por favor dígame si tiene o tuvo algún tipo de cáncer que le mencioné en la pregunta anterior y la edad en que lo(a) diagnosticaron. NS = No Sabe.

<input type="checkbox"/> Hermano	<input type="checkbox"/> Hermana	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hermano	<input type="checkbox"/> Hermana	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hermano	<input type="checkbox"/> Hermana	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hermano	<input type="checkbox"/> Hermana	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hermano	<input type="checkbox"/> Hermana	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hermano	<input type="checkbox"/> Hermana	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hermano	<input type="checkbox"/> Hermana	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS

<input type="checkbox"/> Hijo	<input type="checkbox"/> Hija	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hijo	<input type="checkbox"/> Hija	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hijo	<input type="checkbox"/> Hija	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hijo	<input type="checkbox"/> Hija	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hijo	<input type="checkbox"/> Hija	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hijo	<input type="checkbox"/> Hija	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Hijo	<input type="checkbox"/> Hija	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS

<input type="checkbox"/> Padre	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Madre	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Abuelo paterno	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Abuela paterna	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Abuelo materno	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Abuela materna	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS

<input type="checkbox"/> Tío Paterno	<input type="checkbox"/> Tía Paterna	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Tío Paterno	<input type="checkbox"/> Tía Paterna	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Tío Paterno	<input type="checkbox"/> Tía Paterna	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Tío Materno	<input type="checkbox"/> Tía Materna	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS
<input type="checkbox"/> Tío Materno	<input type="checkbox"/> Tía Materna	_____ Edad <input type="checkbox"/> NS	Tipo de cáncer _____ <input type="checkbox"/> NS

Tío Materno  Tía Materna \_\_\_\_\_ Edad  NSTipo de cáncer \_\_\_\_\_  NS

## ACTIVIDAD FÍSICA

A continuación le haré preguntas acerca del tiempo que pasó haciendo distintos tipos de actividad física en los **tres años previos a su diagnóstico**. Me gustaría que piense sobre las actividades que hacía en una semana típica. Favor de contestar las siguientes preguntas aunque usted no se considere una persona físicamente activa.

Al contestar las siguientes preguntas las actividades de “intensidad vigorosa” se refieren a las actividades que requieren un gran esfuerzo físico y que causan que respire más fuerte de lo habitual o que aumente el latido de corazón o pulsaciones. Las actividades de “intensidad moderada” son las actividades que requieren esfuerzo físico moderado y que causan pequeños aumentos en su respiración o el latido de corazón o pulsaciones.

Preguntas	Respuestas
<b>Actividad en el Trabajo</b>	
Primero piense en el tiempo que pasó trabajando los <b>tres años previo a su diagnóstico</b> . Considere que el trabajo se refiere a las cosas que realizó con paga o sin paga, estudiando/en entrenamiento, tareas del hogar, cosechando cultivos y buscando empleo. <i>[Dar ejemplos si es necesario]</i> .	
1 ¿Incluyó su trabajo actividad de intensidad vigorosa que le causó grandes aumentos de respiración o el latido de corazón tal como levantar cosas pesadas, excavar <i>[proveer otros ejemplos]</i> por lo menos 10 minutos continuamente? <i>Marque la respuesta.</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No (Si es No, Pase a la Pregunta 2)
a En una semana típica, ¿cuántos días realizó actividades de intensidad vigorosa como parte de su trabajo?	Número de días ____
b En un día típico, ¿cuánto tiempo pasó realizando actividades de intensidad vigorosa en su trabajo?	Horas: minutos ____:____ Hrs Mins
2 ¿Incluyó su trabajo actividad de intensidad moderada que le causó pequeños aumentos en su respiración o el latido de corazón tal como el caminar rápidamente <i>[proveer otros ejemplos]</i> por lo menos 10 minutos continuamente? <i>Marque la respuesta.</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No (Si es No, Pase a la Pregunta 3)
a En una semana típica, ¿cuántos días realizó actividades de intensidad moderada como parte de su trabajo?	Número de días ____
b En un día típico, ¿cuánto tiempo pasó realizando actividades de intensidad moderada en su trabajo?	Horas: minutos ____:____ Hrs Mins
<b>Transportación</b>	
Las siguientes preguntas excluyen las actividades físicas que ya mencionó y se llevaron a cabo en su trabajo. Ahora le preguntaré acerca del tiempo que pasó caminando como forma de transportación de un lugar a otro en los <b>tres años previo a su diagnóstico</b> . Por ejemplo, el tiempo que pasó caminando para ir a o regresar del trabajo, la escuela, el mercado o la iglesia. <i>[Dar ejemplos si es necesario]</i> .	
3 ¿Caminó por lo menos 10 minutos continuamente para ir o venir de un lugar a otro? <i>Marque la respuesta.</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No (Si es No, Pase a la Pregunta 4)
a En una semana típica, ¿cuántos días caminó por lo menos 10 minutos continuamente para ir o venir de un lugar a otro?	Número de días ____
b En un día típico, ¿cuánto tiempo pasó caminando para ir o venir de un lugar a otro?	Horas: minutos ____:____ Hrs Mins

Preguntas		Respuestas
<b>Trabajo en el Hogar y el Jardín</b>		
Las siguientes preguntas excluyen las actividades que ya mencionó sobre su trabajo y el tiempo que pasó caminando como modo de transportación. Ahora me gustaría preguntarle acerca del tiempo que pasó realizando actividades en su hogar y su jardín en los <b>tres años previo a su diagnóstico</b> . Por ejemplo, el tiempo que pasó limpiando la casa, en el jardín, mantenimiento general y el cuidado de su familia. <i>[Dar ejemplos si es necesario]</i> .		
4	¿Realizó tareas en su hogar o jardín por lo menos 10 minutos que requirieron gran esfuerzo o esfuerzo moderado de manera continua? <i>[Dar ejemplos si es necesario]</i> .	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No (Si es No, Pase a la Pregunta 5)
a	En una semana típica, ¿cuántos días realizó tareas en su hogar o jardín que requirieron gran esfuerzo o esfuerzo moderado?	Número de días ____
b	En un día típico, ¿cuánto tiempo pasó realizando tareas en su hogar o jardín que requirieron gran esfuerzo o esfuerzo moderado?	Horas: minutos ____:____ Hrs Mins
<b>Actividades Recreativas</b>		
Las siguientes preguntas excluyen las actividades que ya mencionó sobre su trabajo y el tiempo que pasó caminando como modo de transportación. Ahora me gustaría preguntarle acerca del tiempo que pasó realizando deportes o actividades recreativas durante su tiempo libre en los <b>tres años previo a su diagnóstico</b> . Por ejemplo, deportes como correr, nadar, jugar tenis, basketbol, raquetbol, hacer ejercicios aeróbicos, bailar, u otras actividades. Estas incluyen el caminar como forma de ejercicio. <i>[Dar ejemplos si es necesario]</i> .		
5	¿Realizó deportes u otras actividades recreativas de intensidad vigorosa que le causaron grandes aumentos de respiración o el latido de corazón tal como correr, nadar, jugar tenis, raquetbol, ejercicios aeróbicos por lo menos 10 minutos continuamente? <i>Marque la respuesta.</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No (Si es No, Pase a la Pregunta 6)
a	En una semana típica, ¿cuántos días realizó deporte u otra actividad recreativa de intensidad vigorosa?	Número de días ____
b	En un día típico, ¿cuánto tiempo pasó realizando deporte u otra actividad recreativa de intensidad vigorosa?	Horas: minutos ____:____ Hrs Mins
6	¿Realizo deporte u otra actividad recreativa de intensidad moderada que le causó pequeños aumentos de respiración o el latido de corazón tal como caminar rápido, montar bicicleta por placer o en el gimnasio, golf, o baile por lo menos 10 minutos continuamente? <i>Marque la respuesta.</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No (Si es No, Pase a la Pregunta 7)
a	En una semana típica, ¿cuántos días realizó deporte u otra actividad recreativa de intensidad moderada?	Número de días ____
b	En un día típico, ¿cuánto tiempo pasó realizando deporte u otra actividad recreativa de intensidad moderada?	Horas: minutos ____:____ Hrs Mins

### ACTIVIDAD FÍSICA (Continuación)

<b>Hábitos Sedentarios</b>				
La siguiente pregunta se refiere al tiempo que pasó sentada o recostada en el trabajo, su hogar, durante el transporte de un lugar a otro, o con sus amistades en los <b>tres años previo a su diagnóstico</b> . Por ejemplo, el tiempo que pasó sentada en su escritorio, con sus amistades, viajando en carro, camión, tren, leyendo, tejiendo, o viendo televisión.				
7	En un día típico, ¿cuánto tiempo pasó sentada o recostada?	Horas: minutos ____: ____ Hrs                    Mins		
8.	En un día típico, ¿cuánto tiempo duerme? Incluya siestas.	Horas: minutos ____: ____ Hrs                    Mins		
<b>Actividades en Varias Etapas de su Vida</b>				
Para terminar, por favor piense en las actividades que realizaba usualmente en varias etapas de su vida. Piense en su nivel típico de actividad en los tres años previo a su diagnóstico y compárelo con su nivel típico de actividad en el pasado. Por favor termine la siguiente frase para cada grupo de edades que le correspondan.				
9.	En los tres años previo a mi diagnóstico, yo era (MÁS, IGUAL, O MENOS) activa que cuando tenía la edad de (X).			
EDAD	MÁS ACTIVA	IGUAL DE ACTIVA	MENOS ACTIVA	NO APLICA
Cerca de los 15 años de edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cerca de los 30 años de edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cerca de los 50 años de edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**OBSERVACIONES EN ESTA SECCIÓN:**

### ANTROPOMETRÍA

A continuación le tomaré la medida de su cintura y cadera. También le haré unas preguntas sobre su peso y estatura durante diferentes etapas de su vida.

1. Circunferencia de cintura \_\_\_\_\_  in o  cm  No se pudo medir

2. Circunferencia de cadera \_\_\_\_\_  in o  cm  No se pudo medir

3. ¿Cuál fue su estatura entre las edades de 20 a 40 años? \_\_\_ft \_\_\_in o \_\_\_\_\_cm

4. Ahora le preguntaré acerca de su peso durante diferentes etapas de su vida. Piense en el peso promedio más exacto que nos pueda proporcionar durante cada etapa. **No incluya el peso de cuando estuvo embarazada o amamantando.**

<b>Peso usual aproximadamente durante:</b>	<i>Nota: No incluya el peso de cuando estuvo embarazada o amamantando.</i>
Su primera menstruación	Peso: _____ <input type="checkbox"/> Kg o <input type="checkbox"/> lbs <input type="checkbox"/> No recuerdo <input type="checkbox"/> N/A
Edad de 15 años	Peso: _____ <input type="checkbox"/> Kg o <input type="checkbox"/> lbs <input type="checkbox"/> No recuerdo <input type="checkbox"/> N/A
Cerca de los 30 años	Peso: _____ <input type="checkbox"/> Kg o <input type="checkbox"/> lbs <input type="checkbox"/> No recuerdo <input type="checkbox"/> N/A
Cerca de los 50 años	Peso: _____ <input type="checkbox"/> Kg o <input type="checkbox"/> lbs <input type="checkbox"/> No recuerdo <input type="checkbox"/> N/A
3 años previo al diagnóstico	Peso: _____ <input type="checkbox"/> Kg o <input type="checkbox"/> lbs <input type="checkbox"/> No recuerdo <input type="checkbox"/> N/A

5. **Antes de su diagnóstico**, entre las edad de 18 y su EDAD ACTUAL, ¿cuál es el peso **máximo** que Ud. llegó a pesar? No incluya el peso durante el embarazo o cuando estuvo dando pecho.

\_\_\_\_\_  lbs o  Kg  No recuerdo

6. ¿A qué edad pesó esta cantidad por primera vez?

\_\_\_\_\_ Edad en años  No recuerdo

7. **Antes de su diagnóstico**, entre las edad de 18 y su EDAD ACTUAL, ¿cuál es el peso **más bajo** que Ud. llegó a pesar? No incluya el peso de cuando pasó enfermedad.

\_\_\_\_\_  lbs o  Kg  No recuerdo



8. ¿A qué edad pesó esta cantidad por primera vez?

\_\_\_\_\_ Edad en años       No recuerdo

9. ¿Cuándo usted aumenta de peso, en dónde se le nota más? Marque todas las respuestas que apliquen.

Cadera y muslo

Cadera y glúteos

Cintura y estómago

En todos lados por igual

Senos y parte superior del cuerpo

No he aumentado de peso

No Recuerdo

Las siguientes preguntas se refieren a su peso y forma de cuerpo durante su niñez y su adolescencia. Piense en sus compañeras de escuela o amigas a los (EDAD X) años que eran de la misma estatura que usted.

10. ¿A los (EDAD X) años, usted cree que pesaba mucho menos, menos, igual, más o mucho más, **que sus compañeras de escuela o amigas?**

Cree que pesaba:	10 Años	15 Años	20 Años
Menos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Igual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Más	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No recuerdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## INFORMACIÓN DE CONTACTO

Gracias por su tiempo y por cooperar brindando la información que necesitábamos para este estudio.

1. En caso de que necesitara contactarla para asegurar que tenemos toda la información que requerimos, ¿la puedo contactar?

Sí  No

2. ¿Nos puede dar el nombre, dirección y/o número de teléfono de alguien cercano a usted, pero que no viva con usted y que nos pudiera ayudar a localizarla en caso de que se cambiara de casa?

Sí  No *(Si responde no, entonces agradecer su tiempo, la entrevista se completó. Llevar a cabo la evaluación de la entrevista)*

Parentesco con usted \_\_\_\_\_

Nombre(s) \_\_\_\_\_

Apellidos \_\_\_\_\_

Calle \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ Código

postal \_\_\_\_\_

País \_\_\_\_\_

Número de teléfono en casa \_\_\_\_\_ no esta disponible / no aplica

Otro número de teléfono \_\_\_\_\_ no esta disponible / no aplica

Número de teléfono celular \_\_\_\_\_ no esta disponible / no aplica

Correo electrónico \_\_\_\_\_ no esta disponible / no aplica

PARA USO OFICIAL

EVALUACIÓN DE LA ENTREVISTA

**Método de entrevista:**  En persona  Por teléfono  Ambos

**Idioma en que se llevó a cabo la entrevista:**  Inglés  Español

**La entrevista la respondió:**  Paciente  Familiar, especificar \_\_\_\_\_

**La cooperación de la persona que respondió fue:**  Muy buena  Buena  
 Regular/pobre

**La calidad de la entrevista es:**  Muy confiable  Confiable  
 Cuestionable  Insatisfactoria

**Fecha en la que se terminó de hacer la entrevista:** \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ \_\_ \_\_  
(dd/mm/aaaa)

**Hora a la que se terminó la entrevista:** \_\_ \_\_ : \_\_ \_\_  AM ó  PM

#### **ANEXO 4. GLOSARIO.**

**Alelo.** Es cada una de las formas alternativas que puede tener un gen que se diferencian en su secuencia y que se puede manifestar en modificaciones concretas de la función de ese gen. Al ser la mayoría de los mamíferos diploides estos poseen dos alelos de cada gen, uno de ellos procedente del padre y el otro de la madre. Cada par de alelos se ubica en el mismo *locus* o lugar del cromosoma.

**Anafase.** Es una fase de la mitosis y meiosis en la que los cromosomas se separan en una célula eucariota. Cada cromátida se desplaza al polo opuesto de la célula, gracias al huso mitótico o meiótico.

**Anemia Fanconi.** Es una enfermedad hematológica rara, en la que se desarrolla de forma gradual una disminución de las tres series celulares sanguíneas (pancitopenia) eritrocitos (glóbulos rojos), leucocitos (blancos) y plaquetas, durante la infancia, es más frecuente en varones con una relación de 1,3:1.

**Angiogénesis.** Es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. La angiogénesis es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas. Sin embargo también es un proceso fundamental en la transformación maligna del crecimiento tumoral.

**Antraciclina.** Tipo de antibiótico que proviene de ciertos tipos de la bacteria *Streptomyces*. Las antraciclinas se usan en el tratamiento de muchos tipos de cánceres. Las antraciclinas dañan el DNA de las células cancerosas, provocándoles la muerte.

**Apoptosis.** Es una forma de muerte celular, que está regulada genéticamente.

**Aromatasa.** Es una enzima de la superfamilia del citocromo P450 de enzimas, cuya función es aromatizar los andrógenos (esto es, incrementar selectivamente su aromaticidad), produciendo estrógenos. Este proceso es un importante factor en el desarrollo sexual.

**ATG.** Codón que indica el inicio de la transcripción.

**Autopsia.** Es un procedimiento médico que emplea la disección, con el fin de obtener información anatómica sobre la causa, naturaleza, extensión y complicaciones.

**Biopsia.** Es procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra de tejido obtenida por medio de métodos cruentos para examinarla al microscopio.

**Cáncer.** Nombre dado a las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos. Las células de cáncer también se pueden diseminar hasta otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático. Las células normales al sentir el contacto con las células vecinas inhiben la reproducción, pero las células malignas no tienen este freno. La mayoría de los cánceres forman tumores pero algunos no (como la leucemia).

**Carcinogénesis.** Proceso por el cual las células normales se transforman en células cancerosas.

**Carcinógeno.** Agente tanto físico, como químico o biológico, es aquél que puede actuar sobre los tejidos vivos de tal forma que produce cáncer.

**Carcinoma.** Es un cáncer que empieza en la piel (células epiteliales) o en los tejidos que revisten o cubren los órganos internos.

**Caspasas.** Son un grupo de proteínas perteneciente al grupo de las cisteín-proteasas, caracterizadas por presentar un residuo de cisteína que media la ruptura de otras proteínas. En el caso de las caspasas el corte se produce al nivel de un residuo de aspartato de lo que deriva su nombre (cisteinil-aspartato proteasas). Las caspasas son mediadores esenciales de los procesos de apoptosis, la muerte celular programada, de especial relevancia en los procesos morfogénicos del desarrollo embrionario.

**cdNA.** ADN complementario.

**Cebadores.** Secuencia corta de ácido nucleíco que contiene un grupo 3' hidroxilo libre que forma pares de bases con una hebra molde complementaria y actúa como punto de inicio para la adición de nucleótidos con el fin de copiar la hebra molde. Se necesitan dos para la reacción de PCR, uno en el extremo 3' y el otro complementario para la otra hebra. Son de aproximadamente 20 nucleótidos, porque es la cantidad necesaria para que probabilísticamente coincida en un sitio de la cadena de DNA.

**Célula mioepitelial.** En la base del complejo areola-pezones de la mama se localizan ciertos elementos conocidos como células mioepiteliales, estrictamente epiteliales en cuanto a su origen, aunque con la particularidad de que son capaces de moverse a la manera de las

fibras musculares. Estas células mioepiteliales provocan la salida de la leche almacenada en los galatóforos y la erección del pezón ante estímulos como succión, roce, tacto y frío.

**Células endoteliales.** Es un tipo de célula aplanada que recubre el interior de los vasos sanguíneos y sobre todo de los capilares, formando parte de su pared.

**Ciclina.** Son una familia de proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular que forman complejos con quinasas dependientes de ciclinas activando en estas últimas su función de quinasas. La concentración de las ciclinas varía con el ciclo celular; cuando su concentración es baja la función de su correspondiente quinasa dependiente de ciclina es inhibida.

**Ciclofosfamida.** Medicamento que se usa para tratar muchos tipos de cáncer y que está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. También se usa para tratar ciertas enfermedades de riñón infantiles. La ciclofosfamida se une al DNA de las células y puede destruir células cancerosas. Es un tipo de alquilante. También se llama CTX y Cytosan.

**Cinetocoro.** Es una estructura proteica donde se anclan los microtúbulos (MTs) del huso mitótico durante los procesos de división celular (meiosis y mitosis). Está localizado en una zona específica del cromosoma, el centrómero.

**Citocina.** También llamados citoquinas o interleucinas son proteínas de bajo peso molecular esenciales para comunicación inter-celular, son producidas por varios tipos celulares, principalmente por el Sistema Inmune. Estos mediadores solubles controlan muchas funciones fisiológicas críticas tales como: diferenciación y maduración celular, inflamación y respuesta inmune local y sistémica, reparación tisular, hematopoyésis, apoptosis y muchos otros procesos biológicos.

**Citocinesis.** También llamada citodiéresis es la separación física del citoplasma en dos células hijas durante la división celular. Se produce después de la cariocinesis, y al final de la telofase, en la división celular mitótica. Su mecanismo es distinto en la célula animal (por estrangulamiento) o vegetal (por tabicación).

**Citología.** Estudio de las células mediante un microscopio.

**Clon.** Conjunto de individuos genéticamente idénticos que descienden de un mismo individuo por mecanismos de reproducción asexual.

**Colágeno.** Molécula proteica que forma fibras, las fibras colágenas. Estas se encuentran en todos los organismos pluricelulares. Son secretadas por las células del tejido conjuntivo

como los fibroblastos, así como por otros tipos celulares. Es el componente más abundante de la piel y de los huesos, cubriendo un 25% de la masa total de proteínas en los mamíferos.

**Conducto mamario.** También conocido como conducto galactóforo, es uno de los numerosos conductos que transportan leche desde los lóbulos mamarios al pezón.

**Cromátida.** Es una de las unidades longitudinales de un cromosoma duplicado, unida a su cromátida hermana por el centrómero. Cada cromátida lleva varios alelos, es decir cada una de las características de su progenitor y es visible en la metafase de la mitosis y representa a los pre-cromosomas hijos. En la anafase de la mitosis, las cromátidas se separan y se convierten en cromosomas hijos. Son idénticas llevan la misma información, ya que se han formado una a partir de la otra.

**Cromatina.** Conjunto de DNA, histonas y proteínas no histónicas que se encuentra en el núcleo de las células eucariotas y que constituye el cromosoma eucariótico.

**Cromosoma.** Llamado así a cada uno de los pequeños cuerpos en forma de bastoncillos en que se organiza la cromatina del núcleo celular durante las divisiones celulares (mitosis y meiosis).

**DCIS progresivo.** Carcinoma ductal *in situ* adyacente a un carcinoma ductal invasivo, que podría progresar a su versión invasora.

**DCIS.** Carcinoma ductal *in situ*.

**DDR.** Respuesta al daño al ADN.

**Delección.** Es un tipo especial de mutación que consiste en la pérdida de un fragmento de DNA de un cromosoma. La delección de un gen o de parte de un gen puede ocasionar una enfermedad o una anomalía. La delección de material genético puede afectar desde un solo nucleótido (delección puntual) a grandes regiones visibles citogenéticamente.

**Deoxinucleótido.** Son los monómeros que constituyen al ADN. Poseen la misma estructura que los nucleótidos: una base nitrogenada (un compuesto cíclico con átomos de nitrógeno), un grupo fosfato y una pentosa (monosacárido de cinco carbonos), en este caso la desoxirribosa. Cuando la molécula contiene tres fosfatos unidos al grupo hidroxilo 5' de la desoxirribosa se le conoce como deoxinucleótido trifosfato (dNTPs) y sirve como sustrato para polimerizar nuevo ADN.

**DNA polimerasa.** Enzima que intervienen en la replicación del DNA para dar a cada célula hija una copia del DNA original en el proceso de la mitosis. Llevan a cabo la síntesis de la nueva cadena de DNA emparejando los desoxirribonucleótidos trifosfato (dNTP) con los desoxirribonucleótidos complementarios correspondientes del DNA molde.

**DNA.** El ácido desoxirribonucleico es un tipo de ácido nucléico, una macromolécula que forma parte de todas las células. Contiene la información genética usada en el desarrollo y el funcionamiento de los organismos vivos conocidos y de algunos virus, siendo el responsable de su transmisión hereditaria.

**DSB.** Rompimiento de ADN de doble cadena.

**Ductoscopia (endoscopia mamaria).** Método por el que se examina el revestimiento de los conductos de la mama para buscar tejido anormal. Un tubo muy delgado, flexible y liviano adherido a una cámara se inserta a través del pezón y recorre los conductos de la mama en la parte más profunda. Durante el procedimiento se pueden extraer muestras de tejido y líquidos.

**Elastina.** Proteína estructural que forma parte de la matriz celular, como la piel; rica en prolina y glicina, y a diferencia del colágeno posee muy poca hidroxiprolina y nada dehidroxilisina.

**Eosina.** Colorante, en forma de polvo rojo cristalino, de uso ampliamente extendido en estudios biológico e histológico. La coloración resultante de la tinción con eosina es rosada anaranjada para citoplasmas, y rojo intenso en el caso de los eritrocitos.

**Epigenética.** Hace referencia a los mecanismos de regulación genética que no implican cambios en la secuencias de DNA.

**Estrógenos.** Hormonas sexuales de tipo femenino principalmente, producidos por los ovarios y en menores cantidades, por las glándulas adrenales. Los estrógenos inducen fenómenos de proliferación celular sobre los órganos, principalmente endometrio, mama y el mismo ovario.

**Estroma.** Armazón o entramado de un órgano, esto es su matriz intercelular (con sus componentes fibrilares y sustancia fundamental) además de aquellos elementos celulares conectivos que sintetizan la matriz. La estroma es tejido conjuntivo laxo.



**Eucromatina.** Forma de la cromatina ligeramente compactada, con una gran concentración de genes, y a menudo (no siempre) se encuentra en transcripción activa. A diferencia de la heterocromatina, se encuentra tanto en eucariotas como en procariotas.

**Exemestano.** Medicamento usado para tratar el cáncer de mama avanzado y para prevenir el cáncer de mama recurrente en las mujeres posmenopáusicas que ya han sido tratadas con tamoxifeno. También está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. El exemestano produce una disminución en la cantidad de estrógeno que el cuerpo elabora. Es un tipo de inhibidor de la aromatasas. También se llama Aromasin.

**Exón.** Regiones de un gen que no son separadas del RNA maduro. En los genes que codifican una proteína, son los exones los que contienen la información para producir la proteína codificada en el gen. En estos casos, cada exón codifica una porción específica de la proteína completa, de manera que el conjunto de exones forma la *región codificante* del gen. En eucariotas los exones de un gen están separados por regiones largas de DNA (llamadas intrones) que no codifican.

**Expresión genética.** Proceso por medio del cual todos los organismos procariotas y eucariotas transforman la información codificada en los ácidos nucleicos en las proteínas necesarias para su desarrollo y funcionamiento.

**Fenotipo.** Se denomina fenotipo a la expresión del genotipo en un determinado ambiente. Los rasgos fenotípicos incluyen rasgos tanto físicos como conductuales. Es importante destacar que el fenotipo no puede definirse como la "manifestación visible" del genotipo, pues a veces las características que se estudian no son visibles en el individuo, como es el caso de la presencia de una enzima.

**Fibrinógeno.** Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina, su longitud es de 46 nm, su peso 340 kDa.

**Fibroadenoma.** Tumor benigno más común de la mama femenina. Como su nombre indica, es una neoplasia formada por el tejido fibroso y glandular.

**Fibroblasto.** Tipo de célula residente del tejido conectivo propiamente dicho, ya que nace y muere allí. Sintetiza fibras y mantiene la matriz extracelular del tejido de muchos animales.

**Fibronectina.** Es una glicoproteína dimerica presente en la matriz extracelular (MEC) de la mayoría de los tejidos celulares animales compuesta por dos subunidades muy largas unidas por puentes disulfuro situados cerca del extremo carboxilo.

**Fibrosis.** Formación o desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo o reactivo, en contraposición a la formación de tejido fibroso como constituyente normal de un órgano o tejido. La fibrosis se produce por un proceso inflamatorio crónico, lo que desencadena un aumento en la producción y de posición de Matriz Extracelular.

**Ganglios o nódulos linfáticos.** Estructuras nodulares que forman parte del sistema linfático, formando agrupaciones en forma de racimos.

**Gen supresor tumoral.** Gen que reduce la probabilidad de que una célula en un organismo multicelular se transforme en una célula cancerígena. Los genes supresores de tumores se encuentran en las células normales y normalmente inhiben la proliferación celular excesiva.

**Gen.** Secuencia lineal organizada de nucleótidos en la molécula de DNA (o RNA en el caso de algunos virus), que contiene la información necesaria para la síntesis de una macromolécula con función celular específica, normalmente proteínas, pero también mRNA, RNA ribosómico, RNA de transferencia y RNA pequeños.

**Genética.** Campo de las ciencias biológicas que trata de comprender cómo la herencia biológica es transmitida de una generación a la siguiente, y cómo se efectúa el desarrollo de las características que controlan estos procesos.

**Genotipo.** Contenido genético (el genoma específico) de un individuo, en forma de DNA. Junto con la variación ambiental que influye sobre el individuo, codifica el fenotipo del individuo. De otro modo, el genotipo puede definirse como el conjunto de genes de un organismo y el fenotipo como el conjunto de rasgos de un organismo.

**Hematoxilina.** Colorante utilizado en histología para teñir los componentes aniónicos (ácidos) de los tejidos, a los que da una coloración violeta. Tiñe intensamente los núcleos de las células, dado que estos contienen ácidos nucleicos ricos en radicales ácidos.

**Heterocromatina.** Forma inactiva condensada localizada sobre todo en la periferia del núcleo, que se tiñe fuertemente con las coloraciones. La heterocromatina puede ser de dos tipos diferentes: la constitutiva, idéntica para todas las células del organismo y que carece

de información genética, incluye a los telómeros y centrómeros del cromosoma que no expresan su DNA; y la facultativa, diferente en los distintos tipos celulares, contiene información sobretodos aquellos genes que no se expresan o que pueden expresarse en algún momento. Incluye al DNA satélite y al corpúsculo de Barr.

**Hialuronidasa.** Enzima que hidroliza el ácido hialurónico de la matriz extracelular.

**Hidrocortisona.** Principal glucocorticoide segregado por la corteza suprarrenal humana y el esteroide más abundante en la sangre periférica, si bien también se forman cantidades menoresde corticosterona.

**Hiperplasia.** Aumento de tamaño de un órgano o de un tejido, debido a que sus células han aumentado en número. Puede producirse en los tejidos cuyas células se pueden multiplicar. Ocurre en forma fisiológica en las glándulas mamarias durante la lactancia, la hiperplasia del endometrio en el ciclo menstrual, la FSH hace crecer el endometrio y los estrógenos ováricos, el 14<sup>vo</sup> día la progesterona detiene este crecimiento.

**Hipoxia.** Trastorno en el cual el cuerpo por completo (hipoxia generalizada), o una región del cuerpo (hipoxia de tejido), se ve privado del suministro adecuado de oxígeno.

**Histonas.** Proteínas básicas, de baja masa molecular, muy conservadas evolutivamente entre los eucariotas y en algunos procariotas. Forman la cromatina junto con el DNA, sobre la base de unas unidades conocidas como nucleosomas.

**IDC.** Carcinoma ductal invasivo.

**Incidencia.** Número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.

**Índice mitótico.** En una población de células, el coeficiente entre el número de células que experimentan mitosis (multiplicación de células) y el número de estas que no experimentan mitosis.

**Inmunohistoquímica. (IHQ).** Estudio histopatológico que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico, correctamente fijada e incluida en parafina. El complejo antígeno - anticuerpo así formado, mediante la utilización de alguna de las técnicas específicas (peroxidasa antiperoxidas,

fluoresceína, etc), permite ser localizado e identificado dentro de las muestras tisulares o citológicas a estudiar, logrando la identificación de marcadores antigénicos característicos de distintas líneas de diferenciación y funcionalismo celular, con lo que se determina el tipo de célula involucrado en la muestra.

**Interfase.** Período comprendido entre divisiones celulares. Es la fase más larga del ciclo celular, ocupando casi el 95% del ciclo, transcurre entre dos mitosis y comprende tres etapas: G<sub>1</sub>, S y G<sub>2</sub>.

**Ki67.** Proteína codificada por el gen MKI67 (del inglés “antigen identified by monoclonal antibody Ki-67”). Proteína relacionada con proliferación celular y empleada frecuentemente para la evaluación de índice mitótico.

**Laminina.** Glicoproteína que forma parte de la lámina basal asociada a otras proteínas como el colágeno, entactina, proteoglicanos y fibronectinas. Tiene una longitud de 120 nm, y atraviesa toda las capas de la lámina basal. Su función sería la de anclar las células epiteliales a la lámina densa pues tiene sitios de unión para moléculas de integrinas de la membrana celular de la base celular.

**Leucocitos.** También llamados glóbulos blancos, son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmune, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos). Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático.

**Lobulillo.** Parte pequeña de un lóbulo mamario. Un lobulillo de la mama es una glándula que elabora leche.

**Loci.** Plural de locus.

**Locus.** Es una posición fija en un cromosoma, como la posición de un gen o de un marcador (marcador genético).

**Lumen.** Cavidad o canal dentro de un tubo o un órgano con forma de tubo; por ejemplo, un vaso sanguíneo, el intestino o un conducto mamario.

**Lumpectomía.** Tipo de cirugía que se pueden realizar para la resección de un tumor de mama. Corresponde al tipo de cirugías conservadoras, es decir, en donde no se reseca la totalidad de la mama (mastectomía).

**Macrófagos.** Células del sistema inmunitario, que se localizan en los tejidos procedentes de la emigración desde la sangre a partir de un tipo de leucocito llamado monocito.

**Macromastia.** Mama normal, pero de volumen excesivo.

**Mastectomía.** Cirugía para extraer la mama (o tanto como sea posible del tejido de la mama).

**Mastografía.** También llamado mamografía, es el uso de una radiografía o una computadora para crear una imagen de la mama.

**Membrana basal.** Capa acelular de sostén de espesor variable y que se encuentra en la base de los tejidos epiteliales.

**Menarquia.** Primer episodio de sangrado vaginal de origen menstrual, o primera hemorragia menstrual de la mujer.

**Menopausia.** Cese permanente de la menstruación y tiene correlaciones fisiológicas, con la declinación de la secreción de estrógenos por pérdida de la función folicular. Es un paso dentro de un proceso lento y largo de envejecimiento reproductivo.

**Mesenquima.** Tejido del organismo embrionario, de tipo conjuntivo laxo: con una abundante matriz extracelular, compuesta por fibras delgadas y relativamente pocas células (aunque la celularidad es muy variable). El mesénquima hace referencia también a los tejidos de sostén o de relleno que conforman los órganos.

**Metafase.** Es la fase de la mitosis y de la meiosis que sucede a la profase donde se pierde la envoltura y aparecen los microtubulos.

**Metaloproteína de matriz.** Proteína que contiene un ion metálico como cofactor y cuya función es muy variada en las células, actuando como enzimas, proteínas de transporte y almacenamiento, y en la transducción de señales.

**Metástasis.** Es la propagación a distancia, por vía fundamentalmente linfática o sanguínea, de las células originarias del cáncer, y el crecimiento de nuevos tumores en los lugares de destino de dicha metástasis.

**Metiltransferasa de DNA.** Enzima (una proteína que acelera reacciones químicas en el cuerpo) que une un grupo metílico al DNA. Un grupo metílico es un grupo químico que contiene una molécula de carbono y tres moléculas de hidrógeno. También se llama metilasa de DNA.

**Metotrexato.** Medicamento que se usa para tratar ciertos tipos de cáncer, la artritis reumatoide y afecciones graves de la piel, como la psoriasis. El metotrexato impide que las

células elaboren DNA y podría destruir las células cancerosas. Es un tipo de antimetabolito. También se llama ametofterina, MTX, y Rheumatrex.

**Microarreglos.** Soportes sólidos en los cuales se encuentran inmovilizados, en un área pequeña, de cientos a miles de genes de manera ordenada. Los soportes sólidos pueden ser laminillas de vidrio para microscopio, laminillas de silicón o membranas de nylon. En los microarreglos, el DNA puede ser impreso, depositado o sintetizado directamente sobre la superficie sólida. Esta colección de ácidos nucleicos (blancos) impresos con un orden específico, representan una parte o todos los genes de un organismo. Cada secuencia presente en cada una de las alícuotas depositadas en la superficie sólida corresponde a un gen diferente.

**MIP (Molecular Inversion Probes).** Inversión de sondas moleculares. Es una técnica que permite la evaluación genotípica múltiple simultáneamente.

**Mitocondria.** Orgánulos membranosos que se encuentran en la mayoría de las células eucariotas. Su tamaño varía entre 0.5–10 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) de diámetro. Las mitocondrias se describen en ocasiones como "generadoras de energía" de las células, debido a que producen la mayor parte del suministro de Adenosín trifosfato (ATP), que se utiliza como fuente de energía química.

**Mitosis.** Proceso de reparto equitativo del material hereditario (DNA) característico de las células eucarióticas. Normalmente concluye con la formación de dos núcleos separados (cariocinesis), seguido de la partición del citoplasma (citocinesis), para formar dos células hijas. La mitosis completa, que produce células genéticamente idénticas, es el fundamento del crecimiento, de la reparación tisular y de la reproducción asexual.

**Morfogénesis.** Es uno de los tres aspectos fundamentales de la biología del desarrollo, junto con el control del crecimiento celular y de la diferenciación celular. La morfogénesis incluye la forma de los tejidos, de los órganos y de los organismos completos y las posiciones de varios tipos de células especializadas.

**Mortalidad.** Indicador demográfico que señala el número de defunciones de una población por cada 1.000 habitantes, durante un período determinado (generalmente un año).

**mRNA.** Ácido ribonucleico monocatenario que contiene la información genética procedente del DNA para utilizarse en la síntesis de proteínas, es decir, determina el orden en que se unirán los aminoácidos.

**Mutación.** Alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que, por lo tanto, va a producir un cambio de características, que se presenta súbita y espontáneamente, y que se puede transmitir o heredar a la descendencia.

**Necrosis.** Muerte patológica de un conjunto de células o de cualquier tejido del organismo, provocada por un agente nocivo que causa una lesión tan grave que no se puede reparar o curar.

**Neoplasia.** Proceso de proliferación anormal (multiplicarse abundantemente) de células en un tejido u órgano que desemboca en la formación de un neoplasma. Un neoplasma que forma una masa diferenciada se denomina tumor.

**Nucleosoma.** Estructura que constituye la unidad fundamental y esencial de cromatina, que es la forma de organización del DNA en las eucariotas. Los nucleosomas están formados por un núcleo proteico constituido por un octámero de histonas, proteínas fuertemente básicas y muy conservadas filogenéticamente. El octámero está formado por dos moléculas de cada una de las histonas H2a, H2b, H3 y H4.

**Oncogén.** Gen anormal o activado que procede de la mutación o activación de un gen normal llamado protooncogén. Los oncogenes son los responsables de la transformación de una célula normal en una maligna que desarrollará un determinado tipo de cáncer.

**Ooforectomía.** Extirpación de un ovario. Puede ser unilateral, cuando se extirpa únicamente uno de los dos ovarios, o bilateral cuando ambos ovarios son extirpados.

**Organogénesis.** Conjunto de cambios que permiten que las capas embrionarias ectodermo, mesodermo y endodermo, se transformen en los diferentes órganos que conforman un organismo.

**Organoide.** Porción de conducto mamario con todos sus subtipos celulares.

**Papiloma.** Término general refiriéndose a un tumor benigno de células epiteliales que crece con proyección externa a semejanza de frondas muy pequeñas. En ese contexto, una papila se refiere a la proyección creada por el tumor y no a un tumor creciendo sobre una papila preexistente, como el pezón. Por lo general nacen y crecen desde la piel, conjuntiva, membranas mucosas o conductos glandulares.

**Parénquima.** Hace referencia a los aspectos fisiológicos de un tejido en el contexto constitutivo que tiene para un órgano tal componente tisular. En otras palabras, se denomina parénquima a aquel tejido que en un órgano, hace de éste, algo funcional.

**Patología.** Parte de la medicina encargada del estudio de las enfermedades en su más amplio sentido, es decir, como procesos o estados anormales de causas conocidas o desconocidas.

**PCR de transcripción reversa.** PCR donde el molde inicial es RNA y se requiere de una transcriptasa inversa, para realizar la conversión del RNA a un tipo de DNA llamado cDNA (DNA complementario).

**PCR en tiempo real.** Reacción de PCR cuya principal característica es que permite cuantificar la cantidad de DNA o RNA presentes en la muestra original, o para identificar con una muy alta probabilidad, muestras de DNA específicas a partir de su temperatura de fusión (también denominado valor  $T_m$ , del inglés *melting temperature*). Se puede dividir en las técnicas basadas en fluorocromos no específicos y en técnicas basadas en sondas específicas.

**PCR Multiplex.** PCR en la cual se amplifica más de una secuencia en una misma reacción. Emplea dos o más pares de cebadores en único tubo con el fin de amplificar simultáneamente múltiples segmentos de DNA. Consiste en combinar en una única reacción todos los pares de iniciadores de los sistemas que queremos amplificar simultáneamente, junto con el resto de los reactivos de la reacción en cantidades suficientes. Sus ventajas: se obtiene la información de varios *loci* en una sola reacción, menor cantidad de molde para el análisis, menor cantidad de reactivos, rápida construcción de base de datos.

**PCR.** La reacción en cadena de la polimerasa es una técnica de biología molecular descrita en 1986 por Kary Mullis, cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de DNA particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento original, o molde.

**Penetrancia.** En una población, es la proporción de individuos que expresan el fenotipo patológico, entre todos los que presentan un genotipo portador de un alelo mutado. Para un individuo, la penetrancia es la frecuencia con la que expresa la enfermedad. En la práctica, es el número de individuos heterocigotos enfermos dividido por el número total de heterocigotos.

**Profase.** Primera fase de la mitosis y de la meiosis. En ella se produce la condensación de todo el material genético (DNA) que normalmente existe en forma de cromatina



condensada dentro de una estructura altamente ordenada llamada cromosoma- y el desarrollo bipolar del huso mitótico.

**Progesterona.** Principal progestágeno. Junto con los estrógenos, los progestágenos forman el binomio hormonal femenino por excelencia. Su principal fuente es el ovario (cuerpos lúteos) y la placenta, si bien también pueden sintetizarse en las glándulas adrenales y el hígado.

**Promotor.** Sección de DNA que controla la iniciación de la transcripción del RNA como producto de ese gen.

**Proteasa.** Enzimas que rompen los enlaces peptídicos de las proteínas. Usan una molécula de agua para hacerlo y por lo tanto se clasifican como hidrolasas.

**Proteinasa K.** Enzima que degrada las proteínas de las membranas celulares, por ello se utiliza en los métodos de extracción de ácidos nucleicos de bacterias o células humanas, porque rompe las membranas y degrada las proteínas liberadas al medio.

**Protooncogenes.** Genes cuyos productos promueven el crecimiento y la división celular. Codifican factores de transcripción que estimulan la expresión de otros genes, moléculas de transducción de señales que estimulan la división celular y reguladores del ciclo celular que hacen que la célula progrese a través de este ciclo. Los productos de los protooncogenes pueden localizarse en la membrana plasmática, en el citoplasma y en el núcleo, y sus actividades se controlan de diversas maneras, incluyendo la regulación a nivel transcripcional, traduccional y de modificación de la proteína.

**Quimioterapia neoadyuvante.** Quimioterapia es administrada previa a la cirugía, con el fin de reducir el tamaño del tumor.

**Quimioterapia.** Tratamiento con medicamentos que destruyen las células cancerosas.

**Radioterapia.** Uso de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La radiación puede venir de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia de haz externo) o de un material radiactivo colocado en el cuerpo cerca de las células cancerosas (radioterapia interna). La radioterapia sistémica usa una sustancia radiactiva, como un anticuerpo monoclonal radiomarcado, que circula con la sangre hasta los tejidos de todo el cuerpo. También se llama irradiación y radioterapia.

**Receptor celular.** Proteínas o glicoproteínas presentes en la membrana plasmática, en las membranas de los organelos o en el citosol celular, a las que se unen específicamente otras sustancias químicas llamadas moléculas señalizadoras, como las hormonas y los neurotransmisores.

**Región UTR.** Regiones no traducidas de los genes. Se habla generalmente de 5'-UTR y de 3'-UTR, que son las dos partes no traducidas de cada gen, debido a que se encuentran colindando el marco de lectura (ORF). De este modo, el elemento que está “rio arriba” del ORF es el 5'-UTR, pues contacta con el ORF mediante el carbono 5' de la desoxirribosa del primer desoxirribonucleótido del ORF (es decir, de la adenosina del codón de inicio de la traducción); y “rio abajo”, se sitúa el 3'-UTR, pues contacta mediante el carbono 3' del último desoxirribonucleótido del ORF (es decir, el último del codón de terminación).

**RNA.** Ácido ribonucleico formado por una cadena de ribonucleótidos. Está presente tanto en las células procariotas como en las eucariotas, y es el único material genético de ciertos virus (virus RNA). El RNA celular es lineal y de hebra sencilla, pero en el genoma de algunos virus de doble hebra.

**Solución PKD.** Solución amortiguadora (RNeasy FFPE Kit, QIAGEN, Valencia, CA.) para la lisis celular durante el aislamiento de ARN total de tejidos embebidos en parafina.

**Solución RBC.** Solución amortiguadora (RNeasy FFPE Kit, QIAGEN, Valencia, CA.) con alto contenido salino, para la remoción eficiente del ADN genómico durante el aislamiento de ARN total de tejidos embebidos en parafina.

**Solución RPE.** Solución amortiguadora (RNeasy FFPE Kit, QIAGEN, Valencia, CA.) de lavado para eliminar los remanentes de ADN de doble cadena previo a la elución de ARN total.

**Sonda.** Oligonucleotido unido a dos fluorocromos que hibrida en la zona intermedia entre el cebador sentido (*forward*) y antisentido (*reverse*), cuando la sonda está intacta, presentan una transferencia energética de fluorescencia por resonancia (FRET). Dicha FRET no se produce cuando la sonda está dañada y los dos fluorocromos están distantes, producto de la actividad 5'-3' exonucleasa de la DNA polimerasa. Esto permite monitorizar el cambio del patrón de fluorescencia y deducir el nivel de amplificación del gen.

**Sustitución.** Cambio en un solo aminoácido puede no ser importante si es conservativo y ocurre fuera del sitio activo de la proteína. Así, existen las denominadas *mutaciones*

*sinónimas* "mutaciones silenciosas" en las que la mutación altera la base situada en la tercera posición del codón pero no causa sustitución aminoacídica debido a la redundancia del código genético. El aminoácido insertado será el mismo que antes de la mutación.

**Tamoxifeno.** Medicamento que se usa para tratar ciertos tipos de cáncer de mama en mujeres y hombres. Asimismo, se usa para prevenir el cáncer de mama en las mujeres que padecieron de carcinoma ductal in situ (células anormales en los conductos de la mama) y que tienen un riesgo alto de contraer cáncer de mama. El tamoxifeno también está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. Bloquea los efectos de la hormona estrógeno en la mama. El tamoxifeno es un tipo de antiestrógeno. También se llama citrato de tamoxifeno.

**Taxano.** Tipo de medicamento que bloquea el crecimiento celular al impedir la mitosis (división celular). Los taxanos interfieren con los microtúbulos (estructuras celulares que ayudan a mover los cromosomas durante la mitosis). Se usan para tratar el cáncer. Un taxano es un tipo de inhibidor mitótico y de antimicrotúbulo.

**Telofase.** Fase final de la mitosis y meiosis, que sucede a la Anafase.

**Telómeros.** Extremos de los cromosomas. Son regiones de DNA no codificante, altamente repetitivas, cuya función principal es la estabilidad estructural de los cromosomas en las células eucariotas, la división celular y el tiempo de vida de las estirpes celulares.

**Termociclador.** También conocido como máquina de PCR o reciclador térmico de PCR es un aparato usado en Biología Molecular que permite realizar los ciclos de temperaturas necesarios para una reacción en cadena de la polimerasa de amplificación de DNA o para reacciones de secuencia con el método de Sanger.

**TNBC.** Cáncer de mama triple negativo; tumores mamarios humanos ausentes de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y HER2.

**Transcriptasa reversa.** Enzima de tipo DNA-polimerasa, que tiene como función sintetizar DNA de doble cadena utilizando como molde RNA monocatenario, es decir, catalizar la retrotranscripción o transcripción inversa. Esta enzima se encuentra presente en los retrovirus.

**Translocación.** Transferencia de parte de un cromosoma a otro cromosoma. Este tipo de translocación produce cromosomas modificados y con frecuencia defectuosos.

**Trastuzumab.** Anticuerpo monoclonal que se une al HER-2 (receptor del factor de crecimiento hormonal humano) y puede destruir las células cancerosas positivas al HER-2. Los anticuerpos monoclonales se producen en el laboratorio y pueden localizar y unirse a sustancias en el cuerpo como a las células cancerosas. El trastuzumab se usa en el tratamiento del cáncer de (seno) mama que es positivo al HER-2 y que se ha diseminado después del tratamiento con otros medicamentos. Asimismo, se usa con otros medicamentos contra el cáncer para tratar el cáncer de (seno) mama positivo al HER2 después de una cirugía. El trastuzumab también está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. También se llama Herceptin.

**Ttranslocaciones.** Se producen cuando dos cromosomas no homólogos intercambian segmentos cromosómicos.

**Tumorogénesis.** Formación del tumor primario.

**Ultrasonidos.** Onda acústica cuya frecuencia está por encima del límite perceptible por el oído humano. Las frecuencias típicas utilizadas para aplicaciones en abdomen pueden ir desde 2,0 MHz a 5,0 MHz mientras que para regiones como mama, musculo-esqueléticas, tiroides, etc., la frecuencias pueden oscilar entre 8,0 MHz a 16,0 MHz.

**Vasos capilares.** Vasos sanguíneos de menor diámetro, están formados sólo por una capa de tejido, lo que permite el intercambio de sustancias entre la sangre y las sustancias que se encuentran alrededor de ella.

**Vitronectina.** Proteína adhesiva presente en el plasma y relacionada con la hemostasis al regular la coagulación y fibrinólisis. Entre sus funciones se encuentra a estabilización del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1.

**Nota:** Glosario actualizado de la Tesis de Maestría de López-Bujanda, 2009.